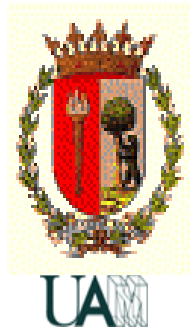


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**ESTUDIO LONGITUDINAL EN BAILARINAS DE BALLET CLÁSICO Y
NIÑAS CON OBESIDAD EXÓGENA:**

**INTERRELACIÓN DE LOS FACTORES NUTRICIONALES, EL
EJERCICIO FÍSICO Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN EL
DESARROLLO PUBERAL.**

TESIS DOCTORAL

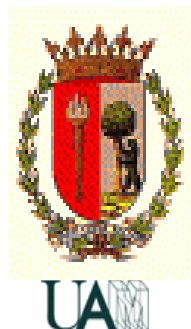
MARÍA DE LOS ÁNGELES DONOSO SANZ

Madrid, 2009

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**ESTUDIO LONGITUDINAL EN BAILARINAS DE BALLET CLÁSICO Y
NIÑAS CON OBESIDAD EXÓGENA:**

**INTERRELACIÓN DE LOS FACTORES NUTRICIONALES, EL
EJERCICIO FÍSICO Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN EL
DESARROLLO PUBERAL.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR
LA LICENCIADA:**

Dña. MARÍA DE LOS ÁNGELES DONOSO SANZ

DIRECTORES: Dra. MARÍA TERESA MUÑOZ-CALVO

Prof. Dr. JESÚS ARGENTE OLIVER

Madrid, 2009.

A mis padres, que tanto les quiero y debo.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido, con su colaboración y estímulo, a la realización de esta tesis doctoral y en especial a las pacientes y bailarinas del estudio, por su participación desinteresada.

A la Dra. María Teresa Muñoz Calvo por guiarme en este proyecto con sabio consejo y rigor científico, transmitiéndome su apoyo, constante estímulo y su inestimable contribución en el desarrollo y culminación de esta tesis doctoral.

Así como al Profesor Dr. Jesús Argente Oliver, que con su gran capacidad de trabajo y formación científica, me ha orientado en este proyecto transmitiéndome sus conocimientos, apoyo y confianza durante estos años de trabajo.

Al Dr. Vicente Barrios Sabador por su imprescindible colaboración y paciencia en la enseñanza de las técnicas de laboratorio.

Al Dr. Federico Hawkins y al Dr. Guillermo Martínez por su contribución en la realización de los estudios densitométricos.

A Guadalupe Garrido del Instituto Nacional De Educación Física, gracias a su entusiasta dedicación por mejorar la nutrición de los adolescentes deportistas, que ha impulsado en gran medida la realización de este estudio.

A todo el personal del Servicio de Endocrinología del Hospital Niño Jesús (Paquita, M^a Carmen, Graciela, Lola, Mercedes y M^a José), que tanto me han ayudado y tanto trabajo les he dado.

A Aurora y Esmeralda, y a todos mis amigos y amigas que han tenido la paciencia durante estos años para apoyarme en el esfuerzo de este trabajo.

A mis hermanos y familia que son la fuerza que me impulsa a esforzarme y a trabajar por hacer las cosas mejor.

.....Y especialmente a Francisco, por su amor y apoyo incondicional.

ABREVIATURAS

- **ADA** Asociación Americana de Diabetes.
- **AE** Aporte energético.
- **AGRP** Péptido relacionado con la proteína agouti.
- **AJP** “Orphan G-protein-coupled receptor”
- **AMPK** Proteín-kinasa activada por AMP.
- **BDNF** Factor neurotrófico derivado del cerebro.
- **BHE** Barrera hematoencefálica.
- **C** Grupo control.
- **CART** Neuronas productoras del transcrito endógeno relacionado con cocaína y anfetaminas.
- **CDC** Centers for Disease Control and Prevention.
- **cm** centímetros.
- **CMO** Contenido mineral óseo.
- **CRF** Factor liberador de corticotropina.
- **D** Diámetro.
- **DE** Desviación estandar.
- **DEXA** Absorciometría dual con fuente de rayos X.
- **DM2** Diabetes mellitus tipo 2.
- **DMO** Densidad mineral ósea.
- **DMO-v** Densidad mineral ósea volumétrica.
- **EASD** Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes.
- **Ec** Edad cronológica.
- **EMEA** “European Medicines Agency”
- **EHNA** Esteatohepatitis no alcohólica.
- **Eo** Edad ósea.
- **FAO** “*Food and Agriculture Organization*”.
- **FDA** “*Food and Drug Administration*”.
- **FSH** Hormona folículo-estimulante.
- **G** Grasa.
- **GA** Ghrelina acilada.

- **GABA** Ácido-gamma-amino-butírico.
- **GD** Ghrelina desacilada.
- **GEE** Gasto energético estimado.
- **GET** Gasto energético total.
- **GH** Hormona de crecimiento.
- **GnRH** Hormona liberadora de gonadotropinas hipotalámica.
- **GNP** Grupo sin pérdida ponderal mantenida.
- **Gr** Gramo.
- **GP** Grupo con pérdida ponderal mantenida mayor de 1 DE de IMC.
- **GPHI** Grupo de pacientes obesas con pérdida ponderal e hiperinsulinismo.
- **GT** Ghrelina total.
- **HC** Hidratos de Carbono.
- **HDL** Lipoproteína de alta densidad.
- **HMGCo-A** Hidroximetil-glutaril- CoA reductasa.
- **H/O** Hipocretina, también denominada orexina.
- **HOMA-IR** “Homeostasis Model Assessment of IR”.
- **HTA** Hipertensión arterial esencial.
- **IDF** “Federación Internacional de Diabetes”.
- **IGF-I** Factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo 1, “Insulin-like growth factor 1”.
- **IGF-BP** Proteínas transportadoras del factor de crecimiento tipo insulina, “Insulin-like growth factor binding proteins”.
- **IL-6** Interleukina 6.
- **IMC** Índice de masa corporal.
- **Ir** Receptor de la insulina.
- **IR** Insulinorresistencia.
- **IS** Insulinosensibilidad.
- **kDa** Kilodaltons.
- **kgr** Kilogramo.
- **L** Lípidos.
- **LDL** Lipoproteína de baja densidad.
- **LEP** Gen de la leptina.

- **LH** Hormona luteo estimulante.
- **LKB1** “Gene encodes a serine/threonine protein kinase”.
- **LRP5** Gen que codifica para la proteína 5 ligada al receptor de lipoproteínas de baja densidad.
- **mm** Milímetros.
- **MCH** Hormona concentradora de melanina.
- **mrem** Milirrem.
- **α -MSH** Fracción α de la hormona estimulante melanocitaria.
- **mTOR** “Mammalian target of rapamycin” (FK506-binding protein 12), cinasa reguladora que interviene en la proliferación celular.
- **NCHS** “National Center for Health Statistics”
- **NF κ B** “Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells”.
- **NPY** Neuropéptido Y.
- **NRC** “National Research Council”.
- **NTS** Núcleo del tracto solitario (NTS).
- **ObRa** Isoforma corta del receptor de letina Ra.
- **ObRb** Isoforma larga del receptor de letina Rb.
- **ObRc** Isoforma corta del receptor de leptina Rc.
- **ObRe** Isoforma soluble del receptor de leptina Re.
- **OMS** Organización Mundial de la Salud.
- **PAI-1** Factor inhibidor del activador del plasminógeno.
- **Pe** Perímetro.
- **PC** Perímetro de cintura.
- **PCR** Proteína C reactiva.
- **PCSK1** Convertasa de preproteínas tipo subtilisina/kexina 1.
- **PI3K** Enzima fosfatidilinositol-3-cinasa.
- **PI** Pliegue.
- **PMO** Pico de masa ósea.
- **POMC** Proopiomelanocortina.
- **Pr** Proteínas.
- **PT** Pronóstico de talla.
- **PTH** Hormona paratiroidea.

- **PTP1B** “Protein- tyrosine phosphatase 1B”.
- **PVN** Núcleo paraventricular.
- **RDA** Aportes alimentarios recomendados (Recommended Dietary Allowances).
- **RLEP** Receptor de Leptina.
- **RCCP** Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad.
- **RDI** “Dietary reference intake”.
- **SIVG** Sobrecarga intravenosa de glucosa.
- **SM** Síndrome metabólico.
- **SNC** Sistema nervioso central.
- **SNP** Sistema nervioso parasimpático.
- **SNS** Sistema nervioso simpático.
- **sOB-R** Receptor soluble de leptina.
- **SOCS-3** “Signalling of cytokine supresor 3”.
- **SOG** Sobrecarga oral de glucosa.
- **STAT 3** Vía de señalización hipotalámica de leptina.
- **T3** Triyodotironina.
- **T4** Tiroxina.
- **TD** Talla diana.
- **TGF** Receptor del factor transformador del crecimiento.
- **TNF- α** Factor de necrosis tumoral alfa.
- **TMB** Tasa metabólica basal.
- **TSH** Tirotropina u hormona estimulante del tiroides.
- **VC** Velocidad de crecimiento.
- **VDR** Receptor de la vitamina D.
- **VLDL** Lipoproteína de muy baja densidad.
- **QUICKI** “Quantitative insulin sensitivity index”.

ÍNDICES

I. REVISIÓN DOCTRINAL

A. VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL Y DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL.

1. Valoración del estado nutricional.

- a) *Historia clínica.*
- b) *Exploración física.*
- c) *Análisis de la composición corporal.*
 - (1) Antropometría nutricional.
 - (2) Métodos de imagen corporal: métodos de absorciometría.
 - (3) Medición del gasto energético.
Calorimetría.
 - (4) Métodos bioquímicos.
 - (5) Parámetros hormonales.

2. Contenido mineral óseo en la infancia y la adolescencia.

- a) *Crecimiento óseo en el niño y en el adolescente.*
- b) *Factores determinantes del contenido mineral óseo.*
 - (1) Medidas antropométricas y composición del organismo.
 - (2) Hormonas.
 - (3) Factores genéticos.
 - (4) Medioambiente.

(a) **Actividad física.**

(b) **Aportes alimentarios: Calcio.**

B. MECANISMOS REGULADORES DEL METABOLISMO ENERGÉTICO.

1. Estructuras centrales: integración y coordinación.
2. Fuentes periféricas de información.
 - a) *Leptina.*
 - b) *Insulina.*
 - c) *Adiponectina.*
 - d) *Ghrelina.*
 - e) *Nuevas adipoquinas.*

C. PUBERTAD; VARIANTES NORMALES DE LA PUBERTAD.

1. Introducción.
2. Pubertad normal en la mujer.
 - a) *Cambios endocrinológicos durante la pubertad.*
 - b) *Cambios en las gónadas y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.*
 - c) *Cambios somáticos: crecimiento.*
 - d) *Cambios de la composición corporal durante la pubertad.*
3. Mecanismos de inicio de la pubertad.
4. Variantes normales de la pubertad.
 - a) *Pubertad adelantada.*
 - b) *Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad.*
 - a)

D. OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO.

1. Concepto de obesidad.
 - a) Prevalencia.
 - b) Bases genéticas de la obesidad humana.

2. Síndrome metabólico.
 - a) *Concepto y prevalencia.*
 - b) *Patogenia del síndrome metabólico.*
 - (1) Hiperinsulinismo y resistencia a la insulina.
 - (2) Alteración de la tolerancia de hidratos de carbono, diabetes mellitus tipo 2.
 - (3) Hipertensión arterial.
 - (4) Alteraciones lipídicas.
 - (5) Tejido adiposo
 - (6) Esteatohepatitis no alcohólica.
3. Prevención de la obesidad.
4. Tratamiento de la obesidad y del síndrome metabólico.
 - a) *Actividad física.*
 - b) *Terapia conductual.*
 - c) *Enfoque nutricional.*
 - d) *Terapia médica.*

E. EJERCICIO FÍSICO Y NUTRICIÓN.

1. Requerimientos del niño y adolescente deportista.
 - a) *Energía.*
 - b) *Lípidos.*
 - c) *Proteínas.*
 - d) *Hidratos de carbono.*
 - e) *Vitaminas.*
 - f) *Minerales.*
 - g) *Agua.*
2. Aspectos positivos y negativos del ejercicio físico.

II. HIPÓTESIS

III. OBJETIVOS

IV. METODOLOGÍA

A. SUJETOS.

B. MÉTODOS.

1. Parámetros clínicos.
2. Parámetros bioquímicos.
 - a) *Transformación de parámetros hormonales y bioquímicos.*
 - b) *Análisis y clasificación de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en las pacientes obesas.*
 - c) *Valoración del grado de insulinoresistencia/ insulinosensibilidad en las pacientes obesas.*
3. Criterios de Síndrome metabólico en obesas.
4. Ecografía abdominal: esteatohepatitis no alcohólica.
5. Composición corporal.
 - a) *Masa ósea.*
 - b) *Masa grasa.*
 - c) *Masa muscular.*

C. ESTADÍSTICA.

V. RESULTADOS

A. ANÁLISIS DE DATOS CLÍNICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y EVOLUCIÓN DE LA PUBERTAD.

1. Bailarinas.
 - a) *Índice de masa corporal, peso, talla, velocidad de crecimiento, pubertad y maduración ósea. Estudio antropométrico.*
2. Obesas con pérdida ponderal.
 - a) *Evolución auxológica y de la pubertad.*

B. ESTUDIO NUTRICIONAL EN BAILARINAS.

C. ANÁLISIS DE LEPTINA, ADIPONECTINA Y GHRELINA.

1. Bailarinas.
 - a) *Leptina, receptor de leptina y índice leptina/receptor soluble de leptina.*
 - b) *Ghrelina total.*
 - c) *Adiponectina.*
2. Obesas con pérdida ponderal.
 - a) *Leptina, receptor de leptina, índice leptina/receptor soluble de leptina.*
 - b) *Adiponectina.*
 - c) *Ghrelina total, ghrelina acilada,, índice ghrelina acilada/desacilada.*
 - (1) Ghrelina en ayunas: al inicio y con la pérdida ponderal.
 - (2) Comportamiento de ghrelina y sus formas durante la sobrecarga oral de glucosa, al inicio del estudio y con la pérdida ponderal.

D. ESTUDIO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN OBESAS CON PÉRDIDA PONDERAL.

1. Metabolismo hidrocabonato. Análisis de la sobrecarga oral de glucosa para glucosa e insulina.
2. Insulinorresistencia.
3. Estudio del metabolismo lipídico.

E. SÍNDROME METABÓLICO EN OBESAS CON PÉRDIDA PONDERAL.

F. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL.

1. Bailarinas.
 - a) *Masa grasa.*
 - b) *Masa muscular.*
 - c) *Densidad mineral ósea.*
2. Obesas.
 - a) *Masa grasa.*
 - b) *Masa muscular.*
 - c) *Densidad mineral ósea.*

VI. DISCUSIÓN

VII. CONCLUSIONES

VIII. BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1** Criterios del SM para niños y adolescentes modificados por Cook et al.
- Tabla 2.** Criterios de la ADA (2004) para alteración del metabolismo hidrocarbonado (146).
- Tabla 3.** Ecuaciones propuestas por la FAO/OMS para la estimación de la tasa metabólica basal.
- Tabla 4.** Coeficientes para el cálculo del gasto energético total en función del grado de actividad física (FAO/OMS).
- Tabla 5.** Categorías de actividad física propuestas por la FAO/OMS.
- Tabla 6.** Parámetros auxológicos en bailarinas (media \pm DE ó Z \pm DE).
- Tabla 7.** Diámetros, perímetros y pliegues en bailarinas (media \pm DE).
- Tabla 8.** Parámetros auxológicos y edad ósea en obesas con pérdida ponderal.
- Tabla 9.** Ingesta de la energía consumida expresada en forma absoluta y relativa al peso corporal.
- Tabla 10.** Ingesta de macronutrientes en forma absoluta y relativa al peso corporal. Ingesta de fibra. Ingesta absoluta de grasa y su distribución.
- Tabla 11.** Ingesta de vitaminas E, D y ácido fólico.
- Tabla 12.** Ingesta hierro, calcio, magnesio y zinc.
- Tabla 13.** Leptina, receptor soluble de leptina, índice L/sObr, adiponectina y ghrelina total en bailarinas durante la pubertad.
- Tabla 14.** Adipoquinas y Ghrelina en obesas durante la pubertad.
- Tabla 15.** Leptina, adiponectina, ghrelina y caída de las formas ghrelina durante la SOG en obesas con pérdida ponderal, durante la pubertad según presencia o no de hiperinsulinismo.
- Tabla 16.** Niveles de insulina, glucosa basal y respuesta en la SOG. Índice HOMA, QUICKI, índice glucemia/insulina e índice insulínogénico en el GP.
- Tabla 17.** Niveles de triglicéridos (TG), colesterol total (CT), C- HDL, C-LDL, y cocientes de riesgo.
- Tabla 18.** Análisis de la masa grasa y la distribución regional de la masa grasa en las bailarinas durante la pubertad.
- Tabla 19.** Análisis de la masa muscular y la distribución regional de la masa muscular en las bailarinas durante la pubertad.
- Tabla 20.** Densidad mineral ósea (DMO) en las bailarinas durante la pubertad.
- Tabla 21.** Masa grasa en obesas con pérdida ponderal.
- Tabla 22.** Masa muscular en obesas.
- Tabla 23.** Densidad mineral ósea (DMO) en obesas durante la pubertad.

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Centros hipotalámicos implicados en el control del hambre.
- Figura 2.** Señalización de la leptina en el hipotálamo.
- Figura 3.** Señalización de la insulina en el hipotálamo.
- Figura 4.** Regulación de la secreción de gonadotropinas.
- Figura 5.** Secuencia de eventos puberales en la mujer.
- Figura 6.** Mecanismos implicados en el inicio de la pubertad.
- Figura 7.** IR: factores y consecuencias (Adaptado de: Goran MI y cols (147)).
- Figura 8.** Índice de masa corporal (IMC) en bailarinas y controles.
- Figura 9.** Índice de masa corporal (IMC) en obesas con pérdida ponderal.
- Figura 10.** Distribución energética de la dieta.
- Figura 11.** Porcentaje de la recomendaciones de vitamina D y K con la dieta.
- Figura 12.** Porcentaje de la recomendaciones de calcio, magnesio, fósforo y zinc con la dieta.
- Figura 13.** Leptina (ng/ml) en bailarinas y controles.
- Figura 14.** Receptor soluble de Leptina (sObr) (ng/ml) en bailarinas y controles.
- Figura 15.** Ratio leptina/receptor soluble de leptina (L/sObr) en bailarinas y controles.
- Figura 16.** Adiponectina en bailarinas y obesas con pérdida ponderal respecto al grupo control durante la pubertad.
- Figura 17.** Leptina en obesas con pérdida ponderal y controles.
- Figura 18.** Receptor soluble de Leptina (s-Obr) (ng/ml) en obesas con pérdida ponderal y controles.
- Figura 19.** Ratio Leptina/Receptor soluble de Leptina (ratio L/s-Obr) en obesas con pérdida ponderal y controles.
- Figura 20.** Ghrelina total (pg/ml) en obesas con pérdida ponderal y controles.
- Figura 21.** Ghrelina desacilada-c (pg/ml) en obesas con pérdida ponderal y controles.
- Figura 22.** Ghrelina acilada (pg/ml) en obesas con pérdida ponderal y controles.
- Figura 23.** Índice Ghrelina acilada/Ghrelina desacilada-c (GA/GT-c)(%) en niñas obesas con pérdida ponderal y controles.
- Figura 24.** Comportamiento de Ghrelina total en la SOG en el GP según presencia o no de hiperinsulinismo.
- Figura 25.** Insulina (μ UI/ml) en obesas con pérdida ponderal durante el seguimiento.
- Figura 26.** Índice HOMA en obesas con pérdida ponderal durante el seguimiento.

Figura 27. Grasa corporal total en las bailarinas y controles durante la pubertad.

Figura 28. Porcentaje de grasa corporal total en las obesas con pérdida ponderal y controles durante la pubertad.

Figura 29. Porcentaje de grasa corporal total en bailarinas y obesas con pérdida ponderal respecto al grupo control durante la pubertad.

Figura 30. Masa muscular en bailarinas y obesas con pérdida ponderal respecto al grupo control durante la pubertad.

I. REVISIÓN DOCTRINAL

A. VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL Y DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL.

1. VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL:

La nutrición es el proceso de aporte y utilización por parte del organismo de nutrientes, materias energéticas y plásticas contenidas en los alimentos, necesarias para el mantenimiento de la vida (1). Las alteraciones de la nutrición se producen ante la alteración de alguna de las siguientes funciones:

- Centros del control del hambre.
- Defectos de la absorción intestinal de los nutrientes.
- Mala utilización de las sustancias alimenticias.
- Trastornos en el almacenaje de las mismas.
- Aumento de su eliminación.

La evaluación del estado nutricional consiste en la determinación del grado de salud de un individuo desde el punto de vista de su nutrición y debe incluir los siguientes aspectos: historia clínica, exploración física y análisis de la composición corporal .

a) HISTORIA CLÍNICA:

Debe dirigirse a obtener información sobre:

- Antecedentes familiares y personales.
- Perfil de desarrollo: tiempo en que se inició el problema y si intervino algún factor relacionado con los cambios en la nutrición.
- Ingesta dietética: realización de una encuesta nutricional que proporcione una información cuantitativa y cualitativa de los alimentos ingeridos:
 - o Recuerdo dietético de los alimentos sólidos y líquidos ingeridos en las últimas 24 horas o en periodos de tiempo más largos (varios días, una semana o un mes).
 - o Cuestionarios sobre la frecuencia y cantidad de alimentos consumidos por día, semana o mes.
- Actividad física: valorar el tipo de ejercicio físico y las horas de su práctica, mediante cuestionarios apropiados para determinar las necesidades energéticas.

b) *EXPLORACIÓN FÍSICA:*

Es preceptivo realizar una exploración física exhaustiva, por aparatos y sistemas, para investigar:

- Signos o síntomas orientativos o característicos de determinadas patologías.
- Alteraciones secundarias al trastorno nutricional: en tejidos epiteliales superficiales (piel, pelo y uñas), en la boca (mucosa, lengua y dientes) o en órganos fácilmente asequibles a la exploración como el tiroides o el esqueleto.

c) *ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL:*

El análisis de la composición corporal puede hacerse de manera global para todo el organismo o de modo parcial para alguno de sus componentes (3,4). El método ideal debe ser seguro, no invasivo, barato, fácil de realizar, aplicable a individuos de diferentes edades y situaciones clínicas, con resultados exactos y reproducibles. Disponemos de diferentes técnicas de medición:

- Antropometría nutricional.
- Métodos isotópicos.
- Métodos bioeléctricos.
- Técnicas de imagen corporal: ecografía, tomografía computerizada, resonancia magnética y absorciometría.
- Infrarrojo próximo.
- Métodos densitométricos.
- Medición del gasto energético: calorimetría
- Parámetros bioquímicos e inmunológicos.
- Parámetros hormonales.

La información proporcionada difiere de un método a otro, siendo muchas veces complementaria. Vamos a desarrollar a continuación los más utilizados en la práctica clínica.

(1) *ANTROPOMETRÍA NUTRICIONAL*

La exploración antropométrica evalúa el grado de nutrición de un individuo mediante la obtención de un conjunto de mediciones corporales. A partir de ellas, se obtienen parámetros e índices de la composición corporal.

Parámetros antropométricos:

Los parámetros antropométricos deben compararse con patrones o estándares de referencia (6); los de mayor utilidad son los siguientes:

Peso: es la medida antropométrica más utilizada en la práctica clínica. Se valora con el individuo desnudo o en ropa interior en básculas equilibradas.

Talla o longitud: constituye la medida lineal básica y refleja el crecimiento esquelético.

Puede medirse en bipedestación a partir de los 2 ó 3 años.

Perímetro braquial: se mide en la línea perpendicular del brazo izquierdo, en el punto equidistante de ambos extremos del húmero: acromion y olécranon. Informa del tejido magro y graso. Se considera una medida de delgadez de gran utilidad en los países subdesarrollados por su sencillez de realización.

Perímetros de cintura, abdomen, muslo y caderas: se deben medir en bipedestación, en las zonas más prominentes.

Pliegues cutáneos: miden la cantidad de grasa subcutánea, que se estima constituye el 50% de la grasa corporal. Se toman en el hemicuerpo izquierdo, siendo los más importantes el tricipital, bicipital, subescapular, suprailíaco y el submentoniano.

Índices antropométricos:

Se dividen en dos grupos (5):

- Relativos al peso y talla: relacionan el peso con la talla y permiten obtener curvas de distribución del cociente peso / talla en relación con la edad. Pueden ser útiles como indicadores de volumen corporal y para comparar el estado nutricional entre diversas poblaciones. Destaca por ser el más usado el índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet, aunque tiene el inconveniente que no discrimina entre los diferentes compartimentos corporales (esquelético, graso, proteico y muscular).
- Relacionados con la composición corporal: permiten hacer una estimación del área muscular (reserva proteica) y del área grasa (reserva energética), que son de gran interés en la malnutrición calórico-proteica.

(2) MÉTODOS DE IMAGEN CORPORAL

Estas técnicas en basan en la atenuación que sufre una fuente de energía al atravesar una región anatómica del sujeto cuya composición corporal se quiere evaluar. Incluyen los ultrasonidos, tomografía axial computerizada y la resonancia magnética entre otras (8), sin embargo, son los métodos de absorciometría los más utilizados.

Métodos de absorciometría:

Se desarrollaron inicialmente para cuantificar la masa ósea y posteriormente la cantidad de tejido blando (masa grasa y masa libre de grasa), mediante la valoración de la atenuación que sufre un rayo de fotones cuando atraviesa el organismo (9). Inicialmente se utilizaba la *absorciometría simple con fuente de rayos X*, pero ha quedado relegada por la *absorciometría dual de rayos X (DEXA)*.

Esta técnica se basa en la diferente atenuación que experimentan dos haces de rayos X de diferente energía al atravesar los distintos tejidos del organismo. Permite valorar la masa ósea de un individuo, independientemente de la cantidad, y la composición de los tejidos blandos adyacentes, y es capaz de estimar con gran exactitud la masa grasa y la masa libre de grasa. Además, permite diferenciar entre distintas regiones corporales.

Mediante la DEXA se puede valorar con mayor resolución el contenido mineral en la columna lumbar, la cadera y en todo el esqueleto, con una reproducibilidad del 99% y un error de precisión inferior al 1-2% y la cantidad de masa grasa y masa libre de grasa con una precisión de 1,4 y 0,8%, respectivamente (7,10). Es una técnica sencilla, no invasiva, que requiere una mínima colaboración del paciente y utiliza una dosis de radiación muy pequeña, menor que en otros métodos radiológicos de valoración de la composición corporal (0,05-1,5 mrem, equivalente al 0,02% del tiempo anual establecido). El tiempo necesario para la exploración también es menor, varía entre 3 y 10 minutos. Todas estas características la convierten en la técnica ideal para el estudio del estado nutricional, fundamentalmente en niños y adolescentes.

Su mayor inconveniente es que existen diferentes aparatos de medición, de distintos fabricantes, cuyos resultados no son comparables. Para resolver este problema se han creado unas ecuaciones matemáticas de conversión que permiten comparar los resultados obtenidos de diferentes equipos. Además, otro inconveniente es que este método estima el contenido mineral óseo en la unidad de volumen bidimensional en lugar de tridimensional.

En niños en época de crecimiento la densidad mineral ósea (DMO) depende además de la edad, la maduración ósea, variables antropométricas, especialmente de la talla ósea. Finalmente, la DEXA no diferencia entre el hueso cortical y el trabecular.

Para corregir la DMO en la columna lumbar y el cuello femoral de acuerdo al tamaño óseo, se han establecido fórmulas matemáticas como la fórmula de Carter (41); sin embargo, tiene el inconveniente que este cálculo sobreestima la DMO en aquellos niños con estatura alta y huesos largos y la subestima en aquéllos con talla baja y huesos pequeños.

(3) MEDICIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO. CALORIMETRÍA

- La calorimetría directa mide el calor generado por el individuo dentro de una cámara o habitación donde puede realizar una actividad normal. Es el método más preciso y utilizado para determinar el gasto energético durante largos periodos de tiempo. Precisa colaboración del individuo.

- La calorimetría indirecta: mide el gasto calórico en reposo. Es el método más utilizado en investigación y en la práctica clínica para el estudio del metabolismo energético de un individuo (11).

(4) MÉTODOS BIOQUÍMICOS

Los parámetros bioquímicos más importantes que podemos analizar en un individuo como indicadores de su estado nutricional, son los siguientes (12):

Proteínas:

Se pueden analizar las proteínas somáticas; se sintetizan fundamentalmente en el hígado y se puede medir su concentración sérica. Entre éstas, podemos determinar la albúmina, la transferrina, la prealbúmina sérica ligada a la tiroxina, la proteína transportadora del retinol y la fibronectina, entre otras.

Lípidos:

La evaluación de los niveles plasmáticos de colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol (lipoproteína de alta densidad), LDL-colesterol (lipoproteína de baja densidad), Apoproteínas A1 y B, Lipoproteína (a) y el perfil de ácidos grasos libres en plasma, son de gran utilidad en la valoración clínica de la malnutrición.

Vitaminas y minerales:

Tiene mayor interés en la valoración nutricional la determinación de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y de los minerales: calcio, fósforo, magnesio y hierro.

Dentro de los oligoelementos o elementos traza están adquiriendo últimamente un gran interés el cinc, cromo, cobre y selenio, ya que muchos de ellos intervienen en la formación de enzimas y son esenciales para la vida.

(5) PARÁMETROS HORMONALES

Como consecuencia de la deprivación nutricional, y en muchos casos como mecanismo de adaptación, se van a producir modificaciones en la secreción de varios sistemas hormonales (13). La medición de la concentración plasmática de ciertas hormonas puede ser utilizada como un indicador del estado nutricional.

Eje de la hormona de crecimiento (GH):

La secreción de la GH está claramente influenciada por la ingesta de nutrientes. En los estados de ayuno y malnutrición se observa un incremento de los niveles medios de GH asociado a concentraciones bajas del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) (14). Al inicio del estado de malnutrición su secreción disminuye, hasta llegar a un grado importante de inanición, con pérdida ponderal superior al 25% del peso corregido para la talla y la edad, en el cual se establece una situación de resistencia periférica con niveles muy bajos de IGF-I y elevados de GH (basales y tras respuesta a estímulos). Clínicamente, se va a manifestar con un enlentecimiento o detección del crecimiento, fenómeno de “lujo” en un contexto de malnutrición. La GH en esta situación no es biológicamente activa para promover el crecimiento, pero contribuiría a la movilización de las reservas energéticas del tejido adiposo estimulando la lipólisis.

El IGF-I es un péptido sintetizado fundamentalmente en el hígado, en respuesta a la estimulación de la hormona de crecimiento, que no se almacena en ningún órgano o tejido. Sus valores plasmáticos se mantienen constantes a lo largo del día, están regulados principalmente por la secreción de GH y por el aporte de nutrientes, requiriéndose un nivel mínimo de aporte energético para una producción adecuada. La restricción calórica se asocia a una disminución de los niveles de IGF-I cuya intensidad depende del grado de malnutrición. En situaciones de ayuno, el descenso de los niveles de IGF-I se observa ya en las primeras 24 horas.

Durante este tiempo no se aprecian variaciones en las concentraciones de otras proteínas plasmáticas, indicando que se trata de un marcador muy sensible del estado proteico. Las modificaciones de sus niveles séricos, en situaciones de malnutrición no son secundarias a cambios en la secreción de GH, dependiendo del aporte total energético y proteico, aunque los mecanismos últimos no son bien conocidos. Sus niveles tienen un elevado índice de correlación con el peso y el IMC. La monitorización seriada de los valores de IGF-I parece tener un gran valor como medida de monitorización de la respuesta al tratamiento nutricional, ya que se ha observado un aumento precoz y marcado tras la recuperación nutricional de pacientes con malnutrición crónica (15).

El estado nutricional también modifica los niveles de las proteínas transportadoras de los IGFs “insulin-like Growth Factor Binding Proteins” (IGFBPs), afectando su biodisponibilidad en los tejidos diana y en consecuencia sus acciones biológicas (16). Particularmente, va a influir en los valores de IGFBP 3, cuyos niveles plasmáticos siguen una evolución paralela a los de IGF-I, e indirectamente, a través de alteraciones en la secreción de insulina, en los de IGFBP-1 cuyos niveles aumentan en los estados de desnutrición. Al igual que con IGF-I, la determinación seriada de estas IGFBPs pueden ser de gran utilidad en el seguimiento de la respuesta de una determinada terapia nutricional. La normalización del estado nutricional conlleva la normalización de los niveles séricos de todas estas proteínas.

Hormonas tiroideas:

Sus niveles se modifican en respuesta al déficit de nutrientes con el objeto de disminuir el consumo energético del organismo. Situaciones de malnutrición prolongada se caracterizan por una disminución de la síntesis de TSH y una metabolización preferencial de T4 hacia una forma menos activa de T3 denominada T3 reversa. Clínicamente, llevan a un estado de hipotiroidismo subclínico que es reversible con la recuperación nutricional (17).

Gonadotropinas:

Al igual que ocurre con el crecimiento, en situaciones de importante restricción energética, el organismo va a responder manteniendo la función de los órganos vitales suprimiendo aquellas funciones que no son imprescindibles para la supervivencia, como la reproducción.

La síntesis de hormona lúteo-estimulante (LH) y la hormona folículo-estimulante (FSH) se encuentra disminuida o incluso abolida, condicionando un cuadro clínico de hipogonadismo hipogonadotrofo cuya intensidad va a depender del grado de malnutrición. Se normalizan tras la recuperación nutricional. Recientemente, se ha demostrado en diferentes estudios que otras hormonas podrían contribuir a la regulación de la secreción hipotálamo-hipofisaria de gonadotrofinas, así se ha implicado a la leptina como posible desencadenante del desarrollo puberal.

En sujetos con escaso tejido adiposo, la disminución de los niveles séricos de leptina podría contribuir a la afectación de la función gonadal **(18)**.

Leptina:

Péptido sintetizado por el tejido adiposo que desempeña una función relevante en la regulación de la ingesta y del gasto energético **(19)**. Su síntesis depende de la cantidad de masa adiposa total del organismo y constituye un buen marcador del estado nutricional. Sus valores plasmáticos disminuyen en la malnutrición, como consecuencia de la pérdida de los depósitos grasos, guardando un elevado índice de correlación con el índice de masa corporal y la cantidad total de grasa corporal **(20)**.

2. CONTENIDO MINERAL ÓSEO (CMO) EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA.

Existen dos tipos de hueso: el trabecular (esponjoso) y el cortical (compacto). El hueso trabecular presenta mayor superficie que el cortical, es metabólicamente más activo y se encuentra en la extremidad de los huesos largos, en las vértebras y en el triángulo de Wards del cuello femoral, con el aspecto de un entrelazado en parrilla. El hueso cortical es más sólido, menos activo metabólicamente y de mayor masa que el hueso trabecular.

La mayor parte de la masa ósea es una función directa del volumen o del tamaño del esqueleto y de la densidad del tejido mineralizado contenido en su capa perióstica. La DMO volumétrica (DMOv), expresada en gramos de hidroxipatita/cm³, se determina mediante tomodensitometría cuantitativa o se puede calcular mediante fórmulas matemáticas **(41)**. La DMO de superficie (DMOs), expresada en g/cm², viene determinada mediante absorciometría simple con fuente de rayos X o mediante absorciometría dual con fuente de rayos X (DEXA).

a) *Crecimiento óseo en el niño y en el adolescente.*

Durante los tres primeros años de vida se adquiere aproximadamente el 35% del contenido mineral óseo. Desde los cuatro años al inicio de la pubertad un 20% y, durante la adolescencia, se adquiere aproximadamente el 45% del contenido mineral óseo. El tiempo en el que sucede el pico de masa ósea “PMO” se ha descrito por varios autores que sucede entre los 16 y 18 años de edad y transcurre hasta los 35 años. Además, se ha descrito una variabilidad según las zonas anatómicas analizadas, depositándose durante la pubertad más del 40% de la masa ósea **(21-23)**.

Junto a ello, se sabe que el incremento de masa ósea durante la pubertad depende del momento de inicio de la misma, y el acúmulo máximo de DMO en la columna lumbar y en el cuello femoral ocurre en los últimos estadios de Tanner, generalmente después de suceder el pico de máxima velocidad de crecimiento y extendiéndose en las niñas desde el estadio IV de Tanner hasta un año después de la menarquia **(42)**.

Varios autores han establecido que la edad de la menarquia puede ser un determinante importante en la adquisición de masa ósea en las adolescentes, de manera que aquéllas con menarquia antes de los 12 años de edad presentan unos valores de DMO más elevados que las adolescentes con menarquia a partir de los 14 años **(24,42)**.

b) *Factores determinantes del contenido mineral óseo.*

La acumulación de la masa ósea en la infancia depende de la interacción de varios factores: el tamaño y la composición del organismo y el estado hormonal, y los factores genéticos y ambientales. En estos últimos, se incluyen las influencias neonatales, la actividad física y los aportes de calcio.

(1) Medidas antropométricas y composición del organismo.

Se ha supuesto que el aumento de la DMO está positivamente relacionado con el peso corporal por la mayor carga que supone para el esqueleto, aunque los efectos son diferentes en niños y adultos, no conociéndose todavía los efectos del peso corporal en la estructura ósea **(25)**.

(2) Hormonas.

En el metabolismo óseo están implicadas numerosas hormonas y citocinas sistémicas, así como varios factores de crecimiento. La GH, el IGF-I y los esteroides sexuales presentan una influencia muy relevante en el crecimiento óseo y en su mineralización **(26)**.

La GH y el IGF-I tienen efectos directos e indirectos en los osteoblastos y en los osteoclastos, aumentan el tamaño de los huesos y su CMO, pero no en la DMO.

Sus concentraciones aumentadas en el período prepuberal parecen ser, al menos en parte, las responsables del alargamiento óseo y del aumento de su diámetro.

Las hormonas sexuales esteroideas, principalmente los andrógenos en el varón y los estrógenos en la mujer, tienen efectos considerables en el hueso. Los andrógenos estimulan la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, pero no parecen tener efectos directos sobre los osteoclastos. Los estrógenos, por su parte, suprimirían la remodelación del hueso trabecular (27). Tanto los andrógenos como los estrógenos tienen la capacidad de aumentar la circunferencia externa del hueso compacto.

Finalmente, los estrógenos desempeñan también un papel importante en la fusión de los cartílagos de conjunción y es posible que las citocinas, la hormona paratiroidea (PTH), y la actividad física sean capaces de modificar el efecto de los estrógenos en el esqueleto (27).

(3) Factores genéticos.

Los factores genéticos, después de ser ajustados en función de la edad y el sexo, dan cuenta del 60-80% de la variabilidad de la DMO o del CMO de la población. La contribución de los factores genéticos a la masa mineral ósea es ligeramente menor en el fémur proximal y en el antebrazo que en la columna lumbar. Así pues, el impacto de los factores genéticos y/o ambientales o su interacción podrían variar en función de las partes del esqueleto.

En 1994, un informe en el que se publicaba la existencia de una relación entre la DMO y el gen VDR (vitamin D receptor) fue el origen de una enorme cantidad de investigaciones sobre los genes candidatos responsables de predecir la DMO (28). También se han identificado otros genes candidatos asociados a la DMO en la edad adulta y al metabolismo óseo como son el gen receptor de estrógenos y de andrógenos, y de genes que codifican el colágeno (α), los receptores del factor transformador del crecimiento (TGF) β y β 1, los receptores de la PTH, gen que codifica para la proteína 5 ligada al receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP5) (29), varias interleucinas y muchas otras proteínas.

Los factores genéticos también pueden influir en la forma en que los niños responden frente a los factores ambientales, como los suplementos de calcio, la actividad física ó la sobrecarga ósea durante el crecimiento, como se ha descrito en estudios recientes (30).

(4) Actividad física.

El hueso responde localmente a una presión mediante un aumento del modelado y del remodelado óseo, lo que redundará en un refuerzo de su resistencia. Las consecuencias de un aumento o, por el contrario, de una reducción de las presiones mecánicas son, probablemente, mayores sobre el hueso en crecimiento que sobre el de los adultos. Por esta razón, se han desarrollado programas de salud pública destinados a aumentar la actividad física de los niños y adolescentes sanos con objeto de aumentar al máximo el pico de masa ósea (31,32).

Puesto que el esqueleto en periodo de crecimiento se muestra sensible al ejercicio, la etapa prepuberal sería el momento oportuno para poner en marcha programas de educación física que no implicasen una manipulación excesiva de cargas (33).

El aumento de la masa ósea resultante de una actividad física intensa durante la infancia y la adolescencia en los atletas de élite se mantiene en la edad adulta, incluso después de que el entrenamiento haya disminuido de intensidad o incluso haya cesado por completo (34). No obstante, se desconoce si el aumento del pico de masa ósea inducido por el ejercicio físico se mantiene, y si supone o no una reducción de la incidencia de fracturas a una edad avanzada.

(5) Aportes alimentarios.

La mayoría de los estudios hacen referencia a los aportes de calcio, aunque también deben considerarse otros nutrientes, especialmente las proteínas.

(a) **Calcio:**

En varios estudios se ha descrito que el aumento de los aportes de calcio en la infancia y la adolescencia se traduce en un mayor aumento de la masa ósea y, por consiguiente, en un pico de masa ósea más elevado (35). Sin embargo, en otras publicaciones no han reflejado una correlación positiva entre ambas variables (36).

En la mayoría de los países, los aportes alimentarios recomendados se definen como los aportes diarios usuales suficientes para satisfacer las necesidades nutricionales de prácticamente todos los individuos sanos, teniendo en cuenta su edad y sexo. La última edición de 1997 de los aportes recomendados (RDA “*Recommended Dietary Allowances*”) fijaba estos aportes en 800 mg/día para los niños de 4-8 años y en 1300 mg/día entre los 9-18 años, con el objetivo de prevenir las fracturas y favorecer una retención deseable de calcio (37-40).

**B. MECANISMOS REGULADORES DEL METABOLISMO
ENERGÉTICO: PÉPTIDOS REGULADORES DEL APETITO.
REGULACIÓN ENDOCRINA DEL METABOLISMO ENERGÉTICO.
ENDOCRINOLOGÍA DEL ADIPOCITO.**

Los mecanismos encargados de la regulación del metabolismo energético en el ser humano son complejos y su conocimiento, impreciso. A pesar de ello, los estudios en dos áreas fundamentales han permitido forjar, paulatinamente, un modelo fisiológico del control de la homeostasis energética. La primera de estas áreas comprende el conocimiento de la disposición anatómica de las principales estructuras centrales implicadas, los núcleos hipotalámicos, así como de sus relaciones funcionales. El segundo campo consiste en la caracterización de señales aferentes a estas estructuras centrales que proceden de toda la economía corporal y, particularmente, del aparato digestivo (estómago, intestino y páncreas) y del tejido adiposo, como los principales encargados del ingreso y almacenamiento de la energía, respectivamente (43).

**I. ESTRUCTURAS CENTRALES: INTEGRACIÓN Y
COORDINACIÓN (Figura 1).**

El hipotálamo es la estructura esencial para el control del balance energético en el sistema nervioso central (SNC), si bien el núcleo del tracto solitario (NTS), localizado en el troncoencéfalo, desempeña, asimismo, una labor esencial. Por otra parte, múltiples regiones del SNC, como la amígdala, la corteza prefrontal o el área sensitiva postrema, se han implicado en la generación de trastornos de la alimentación o el almacenamiento de energía.

El hipotálamo, localizado en la región diencefálica caudal, posee los mecanismos integradores responsables de diversas actividades autonómicas y neuroendocrinas. Como el resto de regiones del sistema nervioso central, no constituye una estructura aislada, sino que se encuentra integrado en múltiples circuitos, no totalmente conocidos, de señalización y modulación bidireccional, que lo conectan, entre otras, con la corteza cerebral, el sistema límbico y la formación reticular del troncoencéfalo, constituyendo una compleja red de estímulos aferentes y eferentes (44).

En el núcleo arcuato existen dos estirpes neuronales funcionalmente antagónicas. En efecto, las que producen neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con la proteína agouti (AGRP) y, por otro lado, las neuronas productoras del transcrito endógeno

relacionado con cocaína y anfetaminas (CART) y de proopiomelanocortina (POMC), de la cual deriva, entre otras, la fracción α de la hormona estimulante melanocitaria.

El primer grupo de neuronas (NPY/AGRP) genera los estímulos orexigénicos, inhibiendo directamente, a través de su receptor Y1 al segundo grupo (POMC/CART), encargado de las señales anorexigénicas.

La ausencia de barrera hematoencefálica (BHE) en la vecina eminencia media, permite el acceso directo de péptidos desde el torrente circulatorio, que junto con la expresión de múltiples receptores hormonales en la membrana de estas neuronas, determina la actividad de señales endocrinológicas periféricas, fundamentalmente procedentes del aparato digestivo y del tejido adiposo.

El destino fundamental, aunque no exclusivo, de los axones de ambas poblaciones neuronales es el núcleo paraventricular, activando los receptores Y1,3,5,6 mediante el NPY y el receptor de melanocortina número 4 (MC4R) mediante la α -MSH, respectivamente. El AGRP parece ejercer un potente efecto inhibitor sobre los receptores MC4R. Por otra parte, se sabe que dos de los receptores de la familia Y (Y2 e Y4) tienen una localización presináptica e inhiben la liberación de NPY; mientras que el papel del receptor MC3R en la vía melatoninérgica, aunque parece probado, no está completamente caracterizado.

El hipotálamo lateral es el otro gran objetivo de las señales de ambos grupos neuronales del núcleo arcuato. En él se conoce la existencia de dos proteínas precursoras de neuropéptidos implicados en la sensación de hambre; estas son la hormona concentradora de melanina (MCH) y la hipocretina, también denominada orexina (H/O). Una propiedad interesante del hipotálamo lateral son sus abundantes proyecciones hacia la corteza cerebral, por lo que se ha especulado con su posible papel en la traducción de las señales de deficiencia con su posible papel en la traducción de las señales de deficiencia energética en la sensación consciente de hambre.

Los núcleos paraventricular y lateral juegan un papel esencial en la coordinación de la homeostasis energética a través de sus conexiones con el sistema endocrino (en especial con los ejes tirotrópico y adrenal) y con el sistema nervioso autónomo. Así, conducen los impulsos orexigénicos y anorexigénicos procedentes del núcleo arcuato modulando la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), a través del *locus coeruleus* de las neuronas preganglionares del fascículo intermedio-lateral medular, las cuales promueven el consumo de energía, así como la actividad del sistema nervioso parasimpático (SNP), por medio del nervio vago, que promueve el almacenamiento energético.

Adicionalmente, los neurotransmisores clásicos, como el glutamato o el ácido-gamma-amino-butírico (GABA), son actualmente objeto de atención como posibles moduladores de la transmisión sináptica de los grupos neuronales de NPY o POMC.

La importancia del troncoencéfalo en el control del balance energético se ha conocido a través de los experimentos realizados en modelos animales descerebrados, en los que los núcleos del troncoencéfalo han demostrado su función en la integración y respuesta a las señales procedentes del aparato digestivo. Entre ellos, el núcleo del tracto solitario (NTS) ha acaparado el máximo protagonismo por ser el principal receptor de las aferencias viscerosensoriales de la región orofaríngea, por medio del nervio trigémino, y del aparato digestivo, por medio del nervio vago, desprovista de BHE.

Estos estímulos de distensión o presencia de nutrientes específicos, como la grasa, en el aparato digestivo, se suponen implicados en la regulación a corto plazo de la ingesta energética (45).

Los neurotransmisores encargados de la transmisión de estas señales son el glutamato y los péptidos relacionados con el CART.

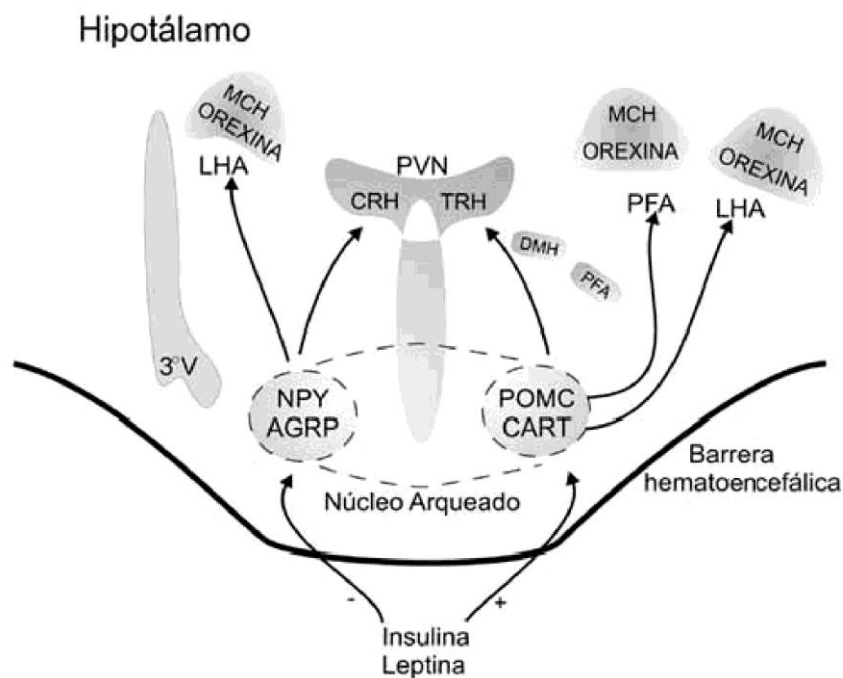


Figura 1. Centros hipotalámicos implicados en el control del apetito.

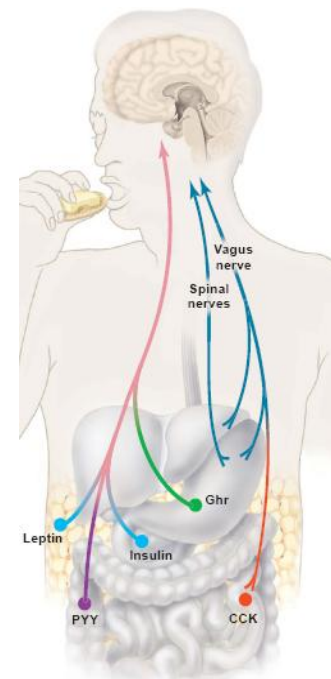
2. FUENTES PERIFÉRICAS DE INFORMACIÓN.

Sensores celulares del estado energético.

Existen sensores energéticos celulares que influyen en la homeostasis energética corporal. Entre estos se encuentran aquellos grupos neuronales capaces de detectar las fluctuaciones de la disponibilidad de glucosa, el combustible principal, y conducirlas hacia los circuitos encargados del control de la ingesta. Además existen otros mecanismos sensores que se encuentran en células de órganos periféricos (46). Entre ellos, el más conocido es la proteína-quinasa activada por AMP (AMPK), localizada en una gran variedad de células e implicada en su respuesta ante cualquier alteración en la disponibilidad de la glucosa y lípidos (47), este mecanismo es igualmente activo en el hipotálamo y ejerce una influencia directa sobre la ingesta calórica. Recientemente se han descrito otras proteínas, como la denominada mTOR (*mammalian target of rapamycin*), o la LKB1, reguladas por el estado energético de la célula y que, a su vez, modulan la actividad de la AMPK (48,49).

Aparato digestivo.

El aparato digestivo, como fuente de ingreso de la energía corporal, está implicado en los mecanismos de control de la homeostasis energética por las aferencias neuronales a través del nervio vago y la secreción de péptidos activos a nivel central (50). El péptido orexigénico ghrelina, de producción preferente en las células oxínticas de la mucosa gástrica, en menor medida en el intestino, parece implicado en la regulación a corto plazo del apetito, como se analizará más adelante.



Tejido adiposo.

Tradicionalmente considerado como un almacén pasivo de energía, ha pasado a considerarse a partir de los años 90 un órgano de extraordinaria actividad endocrina y metabólica. Así, se ha comprobado que su célula esencial, el adipocito, expresa, tanto en su membrana celular como nuclear, receptores para el resto de los ejes endocrinos, catecolaminas (recibiendo, así, señales desde el sistema nervioso) y citocinas.

Además se sabe que no sólo los adipocitos, sino también el resto de componentes celulares de su matriz estromal, sintetizan y liberan al torrente circulatorio diferentes péptidos, denominados adipoquinas, que actúan tanto sobre estructuras cerebrales, fundamentalmente el hipotálamo y, en particular el núcleo arcuato, como sobre órganos periféricos. Entre estos péptidos cabe destacar los ácidos grasos libres, adipsina, leptina, factor inhibidor del plasminógeno 1, resistina, el factor de necrosis tumoral α y la adiponectina (51,52). Se mencionarán algunas de ellas:

LEPTINA

Estructura y síntesis de leptina.

La leptina es un péptido de 16 kDa de peso molecular. El gen de la leptina descubierto en el año 1994, se sitúa en el cromosoma 7 (LEP, región 7q 31,1) (53) y el gen de su receptor, descubierto entre 1995 y 1996, está localizado en el cromosoma 1 (1p32) (54). Este producto del gen *ob* se denomina leptina, término derivado de la palabra griega “leptos”, que significa delgado.

Se produce mayoritariamente en el tejido adiposo, aunque se ha demostrado su producción en otros tejidos como el fundus del estómago, el músculo esquelético, el hígado y la placenta. Circula en plasma unida a proteínas de transporte, que se unen a los receptores específicos localizados en el hipotálamo (núcleo arcuato), donde inhibirían la secreción de NPY, dando lugar a la supresión de la ingesta y a un incremento del gasto energético (55).

Aspectos analíticos.

Los niveles circulantes de leptina y su receptor varían de forma inversa tanto a lo largo del desarrollo puberal, como en relación con el contenido graso corporal. Ambas condiciones determinan un incremento de la cantidad de leptina libre, que se ha postulado como la fracción activa de este péptido. Más aún, existe un marcado dimorfismo sexual conforme avanza la pubertad, mostrando las mujeres adultas niveles significativamente superiores de leptina e inferiores de receptor que los varones, hecho que es definido no solo a que las mujeres tienen mayor masa grasa sino a que la testosterona tiene un efecto depresor de la concentración de leptina (56). Los niveles séricos de leptina muestran una variación moderada con el ritmo circadiano con un pico durante la noche a las 2:00 horas. A esta hora la concentración de leptina es del 30% al 100% superior a las concentraciones medidas por la mañana o al comienzo de la tarde.

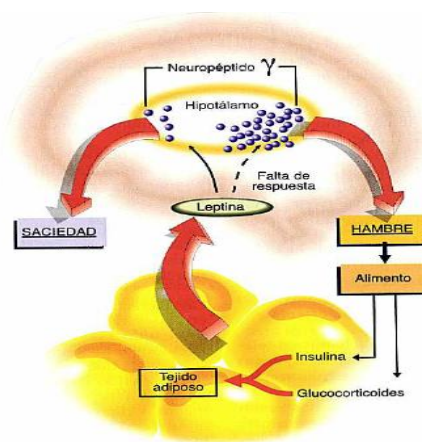
Al analizar los valores plasmáticos de leptina hay que tener en cuenta los cambios que presenta con el ritmo circadiano, así como la influencia de la ingesta de alimentos; sin embargo, una única determinación de leptina es bastante fiable si se hace en las condiciones estandarizadas adecuadas (57).

Funciones.

La leptina es la señal aferente fundamental entre las conocidas que informa al hipotálamo del estado de nutrición como reflejo del contenido corporal de grasa y de los triglicéridos adipocitarios. Se produce mayoritariamente en el adipocito y pese a que sus niveles no varían de forma inmediata a la ingesta o privación del alimento, si lo hacen cuando se mantiene durante un tiempo prolongado, por lo que parece implicada en un control a largo plazo.

Este péptido circula en su mayor parte ligado a su transportador específico y atraviesa la BHE por medio de un transporte saturable, hallándose en el líquido cefalorraquídeo exclusivamente en su forma libre.

Sus receptores efectores se encuentran en alta concentración en el hipotálamo y especialmente en el núcleo arcuato, expresados tanto por las neuronas productoras de NPY, sobre las que ejerce efecto inhibitor, como por las neuronas productoras de POMC, a las que estimula, en un definido efecto anorexígeno. Además, sus acciones centrales, por medio de las neuronas productoras de NPY, se amplían, inhibiéndose los ejes tireotropo y gonadotropo en situaciones de deficiencia de leptina. Estos mecanismos adaptativos son muy eficientes en situaciones de ayuno, pero no tanto en situaciones de exceso de leptina, como es el caso de la obesidad, dando lugar a una situación de resistencia a su acción. Para explicarla se ha sugerido la existencia de alteraciones



anatómicas que limiten el acceso de este péptido al núcleo arcuato, así como interferencias en su vía de señalización hipotalámica (STAT 3) mediante inhibidores como SOCS-3 (*signalling of cytokine supressor 3*) o PTP1B (*protein-tyrosine phosphatase 1B*) (58).

Además de sus efectos centrales, la leptina provoca un incremento de la termogénesis y de la oxidación de ácidos grasos en los tejidos periféricos, por medio de la estimulación de la AMPK, anteriormente mencionada (47,48,49).

La mayor parte de las adipokinas, al igual que la leptina, ejercen sus efectos periféricos por medio de la AMPK. Además, se ha comprobado recientemente que los niveles hipotalámicos de AMPK activada, se encuentran elevados en situaciones de balance energético negativo, mientras que la disminución de la activación de la AMPK hipotalámica, como la ocasionada por la leptina, conlleva a una reducción de la ingesta alimentaria. Estos datos, en conjunto, potencian la idea de que la AMPK no es solamente un sensor periférico, sino una pieza clave en la homeostasis energética, no ya de la célula, sino del organismo en general.

Se ha sugerido que la leptina podría actuar en el desencadenamiento de la pubertad, tanto en animales como en humanos. En la obesidad exógena, se detectan niveles elevados de leptina que disminuyen significativamente tras la pérdida ponderal; estos datos sugieren un cierto grado de resistencia hipotalámica a la acción de la leptina y posibles anomalías en la capacidad funcional de su receptor.

El papel de la leptina en el desarrollo de la obesidad esencial no es todavía lo suficientemente claro. Diferentes estudios no han encontrado delecciones en su gen ni en el de su receptor en poblaciones con gran tendencia a la obesidad.

Importancia clínica de leptina y de receptor soluble de leptina.

Los receptores de la leptina pertenecen a la familia de receptores de las citokinas clase I y se han encontrado de forma generalizada en todo el organismo. Las diferentes isoformas de su receptor se distribuyen tanto en el sistema nervioso central (SNC), como en la periferia. Las isoformas ObRa y ObRc son receptores cortos, localizados predominantemente en la BHE donde, sobre todo el primero, desempeñando, probablemente, un papel transportador (figura 2). La forma ObRb es el receptor estructuralmente más largo, que contiene un dominio de señalización intracelular (a través de las vías JAK y STAT); abunda en el hipotálamo y se supone el principal efector de las acciones de esta hormona. Por último, la isoforma ObRe es la fracción soluble (y, por tanto, cuantificable en plasma), transporta la leptina a través del torrente circulatorio regulando su aclaramiento y, en consecuencia, su vida media (figura 2).

La leptina tiene una doble regulación en la fisiología humana. Durante los periodos de mantenimiento del peso corporal, cuando la ingesta y el gasto energético es el mismo, las concentraciones de leptina reflejan la masa grasa corporal total. Sin embargo, en condiciones de balance negativo (dietas de adelgazamiento) y de balance positivo (programas de ganancia ponderal), los cambios en las concentraciones de leptina funciona como un sensor del cambio de balance energético (58).

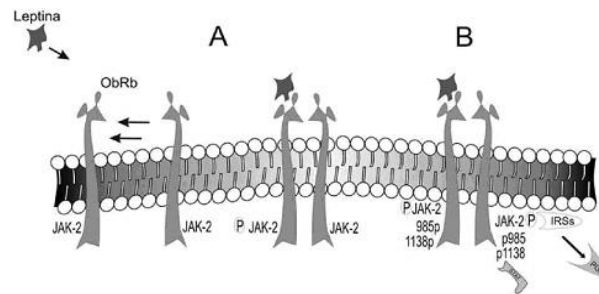


Figura 2. Señalización de la leptina en el hipotálamo. La leptina se une a su receptor (Ob-Rb), promoviendo la dimerización de éste.

En individuos delgados, la mayoría de la leptina circula junto a la proteína de transporte, mientras que en individuos obesos, la mayoría de la leptina se encuentra en la circulación en la forma libre. Cuando la fracción libre se compara entre individuos obesos y delgados, es más pronunciada la hiperleptinemia encontrada en la obesidad que si comparamos la concentración total de leptina. La insulinoresistencia y la obesidad abdominal están asociadas con concentraciones bajas del receptor soluble de leptina y un cociente entre la forma unida y la fracción libre de leptina bajo, independiente de la masa grasa corporal, siendo un marcador de resistencia a la leptina (58,60).

Durante un periodo corto de ayuno, la concentración de la fracción libre de leptina disminuye en mayor proporción en individuos delgados que en pacientes obesos. En sujetos delgados con unas reservas energéticas relativamente bajas, y particularmente durante el ayuno, el hecho de que la leptina circule en su mayoría unida a la proteína de transporte puede ser el mecanismo que restringe su disponibilidad a los receptores de leptina hipotalámicos, y evitar así el efecto inhibitor de la leptina en la ingesta de alimentos y/o el metabolismo energético (59).

Además, está descrito la importancia de la leptina en funciones reproductivas, y es posible que se descubran mecanismos fisiopatológicos nuevos en la infertilidad debida a una producción deficiente de leptina (ver apartado de pubertad).

INSULINA

La insulina se produce en las células β de los islotes pancreáticos y, al igual que la leptina, sus niveles plasmáticos son proporcionales a los cambios de adiposidad, aumentando en los momentos de balance energético positivo y disminuyendo en los negativos.

La insulina ejerce una función primordial en el SNC para incitar la saciedad, aumentar el gasto energético y regular la acción de la leptina (61). Este descubrimiento despertó el interés de muchos investigadores, que pretenden encontrar respuestas que puedan explicar la acción de esta hormona en el control central de la saciedad.

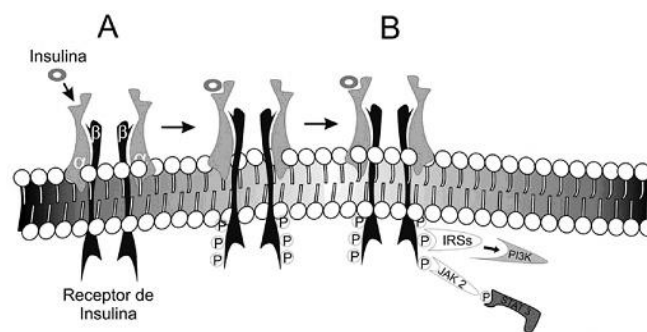


Figura 3. Señalización de la insulina en el hipotálamo. La insulina se une a su receptor heterotetramérico transmembrana (Ir, de subunidades α y β).

No existen diferencias estructurales del receptor de la insulina (Ir) expresado en tejidos periféricos (músculo, hígado, tejido adiposo...) y en el SNC. Así, la insulina, tras unirse al Ir (subunidad α) presente en el hipotálamo, promueve, a través de la modificación conformacional, la activación de un lugar catalítico en la región que comprende las tirosinas de la subunidad β del receptor. Una vez activo, este sitio conduce a la autofosforilación del receptor, que lo convierte en apto para dar continuidad a la transducción de la señal (figura 3).

La comprensión de los mecanismos intracelulares de actuación de la insulina y la leptina en el hipotálamo conducen a la interpretación de que las acciones hormonales se producen en vías celulares similares. Por tanto, ambas hormonas controlan de manera recíproca los efectos generados por la otra. A este fenómeno de comunicación entre vías de señalización y modulación de los sucesos celulares se le denomina “*cross-talk*” molecular.

Todo indica que el “*cross-talk*” entre las vías de señalización de la leptina y la insulina ejerce un importante papel regulador sobre los efectos fisiológicos finales de cada una de estas hormonas (62).

ADIPONECTINA

Introducción.

La adiponectina, se produce específicamente en el tejido adiposo, y participa en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico (263), con una influencia directa en la insulinosensibilidad (IS). Sus niveles circulantes se correlacionan de forma negativa con el índice de masa corporal y con el contenido de masa grasa, en asociación con la grasa visceral (63,272,274).

Identificación y estructura molecular.

Fue identificada entre los años 1995 y 1996 por cuatro grupos de investigadores independientes. El gen que la codifica, APM1 (3q27; MIM:605441), se expande a lo largo de 16 kb y está conformado por tres exones codificantes y un promotor que presenta la secuencia TATA (64,65).

Es un péptido con un peso molecular de 30 kDa compuesto por tres exones codificantes. Puede sufrir modificaciones postraduccionales, formando asociaciones oligoméricas o procesos proteolíticos que influyen en su capacidad funcional y de unión a sus receptores (superior a las asociaciones de alto peso molecular) (66,67).

La adiponectina ejerce su acción, fundamentalmente por medio de sus dos receptores específicos; a saber: adipoR1 (1p36.13-q41; MIM 607945) y adipoR2 (MIM 607946), que son dos proteínas transmembrana del grupo de los receptores transmembrana tipo 7 y con homología con los receptores acoplados a proteína G, aunque presentan su extremo carboxilo en la porción extracelular, en contraste con aquéllos. Estos receptores se localizan predominantemente en el músculo (adipoR1) y en el hígado (adipoR2), aunque la distribución de ambos subtipos es ubicua en el ser humano.

La activación de ambos receptores determina la estimulación de la AMP-K, la cual, a su vez, induce la expresión de “*peroxisome proliferator-activated receptors*” (PPAR α), aumentando éste la expresión de los genes de las enzimas implicadas en la canalización de los ácidos grasos y en la captación de glucosa.

La expresión de ambos receptores se ve influida por el estado nutricional, incrementándose en periodos de ayuno, mientras que tanto la diabetes como el tratamiento con insulina disminuyen específicamente la expresión de adipoR1 (68).

En cuanto a sus mecanismos reguladores, su concentración parece correlacionarse inversamente con el contenido graso corporal (si bien en la infancia esta asociación no está suficientemente aclarada), así como con la insulina o los triglicéridos circulantes, modificándose conforme estos parámetros tienden a la normalización. También existe un marcado dimorfismo sexual en la evolución secuencial de los niveles plasmáticos de adiponectina a partir de la pubertad media, con niveles significativamente superiores en las niñas respecto a los niños (69), en relación con los niveles circulantes de andrógenos.

El factor que más parece influir en la adiponectinemia es la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, precediendo un descenso en la misma a la aparición de la resistencia a la acción de la insulina y al desarrollo de DM2 (65). Recientemente, se ha propuesto que una segunda molécula, la T-cadherina, una proteína extracelular sin dominio transmembrana anclada mediante glicosilfosfatidilinositol, puede actuar como correceptor para las isoformas de alto peso molecular en las células endoteliales y musculares (70).

Funciones.

Las más importantes incluyen su capacidad para aumentar la sensibilidad periférica a la acción de la insulina y para ejercer un efecto protector frente al desarrollo de la arterioesclerosis.

(a) Adiponectina e Insulinorresistencia.

En modelos murinos se ha comprobado la capacidad de la adiponectina para inhibir la gluconeogénesis hepática, mediante la regulación de dos de sus enzimas clave, la glucosa-6 fosfatasa y fosfoenolpiruvatocarboxilasa, ambas acciones mediadas por la activación de la AMP-K; ocasionando una reducción en la glucemia tanto en animales sanos como en diabéticos. Paralelamente, induce la expresión y traslocación hacia la membrana del rabdiomiocito del transportador Glut-4, a la vez que modula directamente al receptor de insulina, incrementando la captación de glucosa por el músculo esquelético y la sensibilidad del mismo a la insulina (71,72).

Por otra parte, en ambos órganos favorece la β -oxidación de ácidos grasos, inhibidores de la señalización insulínica, mediante la activación del PPAR α y de la AMP-K, inhibiendo las concentraciones plasmáticas de glucosa e induciendo pérdida de peso en ratones (73).

Además, el tejido adiposo parece ser, en sí mismo, otra de las dianas en el efecto glucorregulador de la adiponectina tras haberse comprobado que su sobreexpresión, favorece la proliferación y diferenciación de los adipocitos, incrementando su contenido lipídico y así su respuesta a la captación de glucosa estimulada por insulina (74).

Los niveles de adiponectina se encuentran bajos en ratones obesos y diabéticos y también en humanos. También, los niveles de adiponectina se encuentran disminuidos en pacientes con enfermedades cardiovasculares, hipertensión ó síndrome metabólico. Es decir, los niveles bajos de adiponectina se han encontrado bajos en diferentes situaciones de insulinoresistencia. Sin embargo, si este aparente paralelismo entre los niveles plasmáticos bajos de adiponectina e insulinoresistencia representa una relación causa y efecto todavía no se conoce.

Mecanismos de acción de la Adiponectina.

(a) Acciones insulinosensibilizantes.

La administración de adiponectina en ratones diabéticos no obesos determina una disminución de la concentración plasmática de glucosa dependiente de la insulina. Esto se atribuye a los efectos insulinosensibilizantes de la adiponectina y a su relación con el metabolismo de los triglicéridos.

La correlación negativa entre la adiponectina circulante y la presencia de obesidad está bien establecida y la pérdida de peso determina un aumento en la concentración de adiponectina. La presencia de niveles disminuidos de adiponectina se ha asociado con insulinoresistencia e hiperinsulinemia, habiéndose descrito en pacientes con diabetes de tipo 2 una disminución de los niveles de adiponectina.

(b) Acciones antiarterioescleróticas.

La adiponectina puede tener un papel antiaterogénico y antiinflamatorio. Los niveles plasmáticos de adiponectina están disminuidos en pacientes con enfermedad arterial coronaria, además se asocian con varios factores de riesgo cardiovascular, tales como sexo masculino, presión sanguínea elevada, obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

La adiponectina (también producida en el tejido adiposo de la adventicia perivascular) modula la reactividad dependiente del endotelio y la unión de los factores proaterogénicos al colágeno subendotelial, inhibiendo la expresión de moléculas de adhesión (ICAM1, VCAM1 y E-selectina) e inflamatorias (TNF- α y activación de NF κ B). Asimismo, inhibe el crecimiento y la migración de los leiomiocitos y la formación de células espumosas. Por último, también se ha comprobado su efecto protector frente al síndrome coronario agudo por medio de la inhibición de las metaloproteasas, causantes de la fractura de las placas de ateroma (58,70,68).

Aspectos analíticos.

Las concentraciones séricas de adiponectina están elevadas en individuos constitucionalmente delgados y bajas en sujetos obesos (272,274).

En humanos, la concentración plasmática de adiponectina se correlaciona de forma negativa con el IMC, el porcentaje de grasa corporal, la concentración de insulina en ayunas y los triglicéridos plasmáticos pero de forma positiva con el contenido plasmático del colesterol HDL. Además el tratamiento quirúrgico de la obesidad induce un incremento en los niveles plasmáticos de adiponectina, que se correlaciona con la pérdida de peso (58).

Las concentraciones plasmáticas de adiponectina son bajas en pacientes con alteración de la tolerancia de glucosa o en la diabetes tipo 2 y se correlaciona de forma negativa con la glucosa determinada a las 2 horas de la SOG (58). Además, los niveles séricos de adiponectina son similares en niños y niñas prepuberales y no se han encontrado cambios significativos a lo largo de la pubertad de niñas sanas (264).

Importancia clínica.

El incremento en los niveles séricos de adiponectina se asocia con aumento de la insulinosensibilidad y tolerancia a la glucosa. Esto permite especular que la adiponectina, o drogas que estimulen la secreción o la acción de la adiponectina, podrían desempeñar una función relevante en aquellas enfermedades que asocian insulinoresistencia, principalmente la diabetes tipo 2, el SM y la obesidad.

Las concentraciones bajas de adiponectina pueden también estar implicadas en la insulinoresistencia severa que aparece en la lipodistrofia, de manera que el tratamiento con adiponectina puede ser una buena opción terapéutica para revertir la insulinoresistencia, en las anomalías que cursan con lipodistrofia y en el síndrome metabólico.

Los efectos anti-inflamatorios de la adiponectina indican que es interesante como factor protector en el desarrollo de aterosclerosis, particularmente en aquellas situaciones clínicas que asocian concentraciones disminuidas de adiponectina. De manera que el uso de adiponectina recombinante puede ser beneficioso en la prevención de enfermedad cardiovascular en determinados pacientes. Así mismo, hay datos publicados que hablan del efecto beneficioso de la administración de adiponectina en la prevención de la reestenosis vascular después de una intervención vascular (58).

GHRELINA

El péptido ghrelina, descrito por Kojima *et al* en el año 1999 (75), es capaz de estimular la liberación de GH en la adenohipófisis. Ejerce su acción sobre los grupos neuronales hipotalámicos productores de POMC/CART y, fundamentalmente, NPY/AGRP, en el núcleo arcuato, inhibiendo a los primeros y estimulando a los segundos, y así generando el único estímulo orexigénico conocido de procedencia periférica, para el que parece necesaria la integridad del nervio vago (65,76). El aumento de la motilidad y el vaciado gástrico inducidos por la ghrelina puede determinar efectos locales y en el SNC.

La ghrelina es el primer estimulante del apetito conocido procedente del estómago. La proteína ghrelina procede del gen GHRL (3p26-p25; MIM 605353) que se extiende a lo largo de 4,1 kDa y comprende 4 exones que codifican la secuencia de una pre-pro-hormona denominada *pre-pro-ghrelin*, aunque la secuencia codificante de ghrelina está contenida en los exones 1 y 2.

Aunque la fuente prioritaria de producción de este péptido son las células oxínticas de la mucosa gástrica, también se sintetiza en intestino proximal, hipófisis, hipotálamo y otros órganos, no habiéndose constatado su producción en el tejido adiposo. Los niveles plasmáticos de ghrelina en pacientes gastrectomizados disminuyen entre un 50-77% (77), quedando repartido el resto de la producción entre los órganos anteriormente citados. La forma acilada de ghrelina ejerce su acción preferentemente por medio del receptor GHS-R1a, que se expresa fundamentalmente en hipófisis, y en menor medida en otros órganos (tiroides, páncreas y médula ósea). Por su parte, el receptor GHS-R1b está ampliamente distribuido, aunque su función aún se ignora (78,79).

Estructura molecular y mecanismo de acción

La ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos, cuyo grupo hidroxilo de uno de sus residuos serina está acilado por un ácido octanoico, siendo esta modificación observada por primera vez en los mamíferos. Este grupo hidrofóbico le permite atravesar la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, unirse al receptor GHS-R 1a en el sistema nervioso central. Sin embargo, la forma no acilada de ghrelina circula en mayores concentraciones en el plasma, pudiéndose unir a otros subtipos de GHS-R, aunque su receptor específico es aún desconocido. En modelos experimentales, también se ha implicado su administración central con el control del apetito, mediante la activación de las neuronas hipotalámicas productoras de orexinas, si bien estos efectos no se han reproducido tras su administración periférica (76,79).

Aspectos analíticos.

Las concentraciones de ghrelina están disminuidas en la obesidad en respuesta a un balance energético positivo, mientras que en las pacientes anoréxicas, dichos niveles se encuentran elevados en respuesta a un balance energético negativo (78). La insulinoresistencia y la hiperinsulinemia están inversamente relacionadas con las concentraciones de ghrelina, lo cual puede constituir un mecanismo por el cual se regula el peso corporal en humanos.

Existen variaciones de los niveles de ghrelina circulante en relación con el crecimiento y el desarrollo puberal, sin observarse diferencias en los recién nacidos en relación con su edad gestacional, pero incrementándose significativamente en los primeros 2 años de vida, siendo elevados en la etapa prepuberal y, posteriormente, declinando hasta el final de la pubertad (80).

El incremento de los valores de ghrelina en los dos primeros años de vida, podría estar implicado tanto en la estimulación del apetito como en el aumento de la liberación de GH que se produce en esta etapa de la vida. En este sentido, estas tasas plasmáticas de ghrelina coinciden con una época de crecimiento y ganancia ponderal elevada, mientras que en el estadio puberal Tanner V, donde el crecimiento y la ganancia de peso es considerablemente menor, los niveles de este péptido se encuentran francamente disminuidos.

Funciones

Los niveles circulantes de ghrelina están influenciados por los cambios en la homeostasis energética tanto a corto como a largo plazo. La glucemia y la insulinemia, junto con la somatostatina, son sus principales determinantes. Su concentración sérica aumenta en el periodo preprandial, aparentemente bajo control simpático y disminuye tras la ingesta, en un proceso regulado por señales neurológicas no vagales potenciadas por el incremento de la insulinemia.

La reducción o el aumento mantenido de los depósitos energéticos corporales, como ocurre en la anorexia nerviosa o en la obesidad, respectivamente, determinan la presencia de niveles altos o bajos de ghrelina, tendiendo hacia la normalización en ambos casos tras la intervención terapéutica **(81)**, sugiriendo que sus niveles plasmáticos son un buen marcador del estado nutricional, sobre todo en situaciones de malnutrición por defecto, **(81)** debido a su rápida recuperación tras ganancia ponderal.

Además de su papel orexigénico en la regulación de la homeostasis energética y de su primera función conocida como estimulador de la secreción de hormona de crecimiento, el péptido ghrelina desempeña otras funciones hormonales (estimula la secreción de prolactina y ACTH, inhibe la síntesis esteroidogénica gonadal, así como de la pulsatilidad de la LH y de la esteroidogénesis suprarrenal; gastrointestinales (aumenta la secreción ácida y la motilidad, favoreciendo el vaciado gástrico); cardiovasculares (efecto vasodilatador, disminuyendo la resistencia vascular periférica y aumentando el gasto cardíaco) y antiproliferativas frente a determinadas líneas tumorales, así como su implicación en la regulación del sueño.

Se ha postulado la hipótesis de una posible implicación de la ghrelina en la pubertad por su acción como inhibidor en la esteroidogénesis gonadal, y disminución en la pulsatilidad de la LH. El análisis de sus niveles a lo largo del desarrollo muestra una disminución progresiva y, en especial, al inicio de la pubertad, lo que sugiere un efecto permisivo para este factor. Sin embargo, ghrelina no presenta dimorfismo sexual en ninguno de los estadios del desarrollo, lo que parece indicar una falta de regulación de las hormonas sexuales. No obstante, estos datos sugieren que la determinación de sus concentraciones plasmáticas podría ser de interés en las diferentes enfermedades relacionadas con la pubertad. Por este motivo, el estudio de las mutaciones del gen de ghrelina y sus consecuencias en esta etapa, pudieran ser de interés en investigaciones futuras.

Pero, sin duda, otro de los aspectos más interesantes del péptido ghrelina es su influencia sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, como sugiere la constatación de la existencia de producción local y presencia de receptores en las células beta pancreáticas.

La cuantificación de ghrelina circulante en sujetos diabéticos tipo 1 muestra niveles persistentemente disminuidos **(82)** y la capacidad de supresión de ghrelina tras la ingesta hidrocarbonada, aunque presente **(80)**, parece disminuida en sujetos obesos, todo lo cual, junto a los estudios en modelos experimentales, ha hecho postular su efecto hiperglucemiante. Sus mecanismos de acción consisten en la inhibición de la secreción de insulina (con la que muestra una correlación inversa en sujetos obesos y pacientes afectados de DM2) y de su sensibilidad periférica, así como la estimulación de la glucogenolisis hepática.

Recientemente, se ha podido discriminar cuantitativamente entre la fracción acilada y no acilada de ghrelina y esto ha permitido comprobar que estos efectos son mediados por su forma acilada, postulándose efectos metabólicos contrapuestos para la forma desacilada de ghrelina **(83)**. De hecho, es bien conocido que la acilación en la posición 3 de serina es necesaria para la unión del péptido ghrelina a su receptor (GHS-R1a), así como en la estimulación en la secreción de GH, **(84)** y existen evidencias recientes de que la forma desacilada de ghrelina que no es capaz de unirse al receptor (GHS-R1a), tiene funciones en el metabolismo, sistema cardiovascular, acciones antiproliferativas y acciones adipogénicas disminuyendo la oxidación grasa, estimulando la captación de glucosa por los adipocitos y mediante sus efectos somatotropos **(65,85-87)**.

La ghrelina total (GT) está asociada de forma positiva con la insulinosensibilidad en sujetos obesos y delgados. La obesidad afecta de forma diferente a GT, GD, GA, observando una disminución de las dos primeras y un incremento de la forma acilada. Estos cambios podrían estar implicados en la asociación entre la obesidad y la insulinoresistencia del síndrome metabólico.

Se desconocen todos los factores que regulan la GA, entre ellos destacan el incremento de los ácidos grasos libres así como el aumento de la grasa intrabdominal visceral. El desbalance entre las dos formas de ghrelina podría estar relacionada con la insulinoresistencia de la obesidad, de manera que aquellas estrategias que permitan disminuir el cociente entre la forma acilada respecto a la desacilada (GA/GD índice) podría mejorar la insulinosensibilidad **(86)**.

NUEVAS ADIPOQUINAS

En los últimos años se han descubierto múltiples péptidos de producción exclusiva o mayoritariamente adipocitaria y, por lo tanto, relacionados con la cantidad de tejido adiposo acumulado por el individuo. Entre estos se encuentra la **Apelina**, ligando del receptor “*orphan G-protein-coupled receptor*” (AJP), con efectos hematopoyéticos, cardiovasculares y neuroendocrinos reconocidos. En el año 2005 se describió que su producción aumentaba a lo largo del proceso de diferenciación adipocitaria, bajo la regulación directa de la insulina, que estimula su secreción. Estudios recientes relacionan la Apelina con la insulinoresistencia asociada a la obesidad (52,401,402). La **visfatina** estimula directamente al receptor de insulina, y se ha relacionado con el contenido de grasa visceral, demostrándose niveles elevados de la misma en sujetos obesos y afectados de diabetes tipo 2. Asimismo, se ha constatado la producción, por parte de los adipocitos, de la glicoproteína **Zinz- α 2** (ZAG), conocido intermediario de la lipólisis asociada a la caquexia tumoral y con potenciales implicaciones terapéuticas futuras (52).

La **resistina** humana es una proteína de 12.5 KDa, que contiene 108 aminoácidos, codificada por el gen RETN (19p13.2;MIM 606656). Es producida en el estroma vascular del tejido adiposo y en los monocitos de la sangre periférica, es producida en altas concentraciones en los preadipocitos pero apenas detectable en las células adiposas maduras. Esta proteína incrementa la glucosa sanguínea y las concentraciones de insulina en ratones y deteriora la respuesta de hipoglucemia a la infusión de insulina. La resistina induce insulinoresistencia y la hiperresistinemia contribuye a deteriorar la insulina-sensibilidad en los ratones, sin embargo, el rol fisiológico de la resistina en humanos, permanece desconocido. Existe más resistina sérica en obesos que en individuos delgados. Estos datos demuestran que la proteína resistina está presente en el tejido adiposo humano y en la sangre y que existe un aumento significativo de resistina sérica en individuos obesos, sin embargo no se ha demostrado que la resistina sérica sea un predictor significativo de insulinoresistencia en humanos (88).

C. PUBERTAD

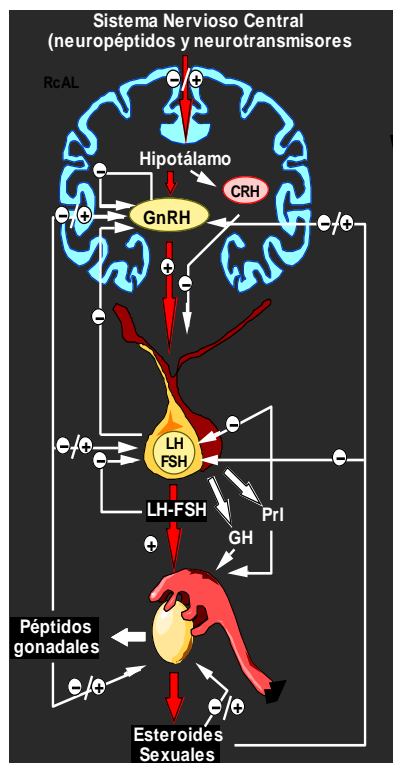
La pubertad es la fase del desarrollo humano que lleva a la adquisición de la madurez sexual y la capacidad reproductiva y supone el periodo de transición que va desde la infancia hasta la edad adulta y en el que se producen una serie de cambios a diferentes y múltiples niveles. Aunque se ha involucrado a múltiples factores, tanto genéticos como ambientales en la génesis de la pubertad, aún se ignoran los mecanismos fisiológicos que ponen en marcha esta secuencia de acontecimientos.

I. Pubertad normal en la mujer

a) Cambios endocrinológicos durante la pubertad

Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

La regulación de la secreción de gonadotropinas en el ser humano es debida a la interacción compleja entre la estimulación por la hormona liberadora de gonadotropinas



hipotalámica (GnRH), el retrocontrol inhibitorio de los esteroides sexuales e inhibinas de las gónadas, y la modulación autocrina/paracrina de la actividad y la folistatina en la hipófisis. En el núcleo arcuato y en la eminencia media se encuentran las neuronas productoras de GnRH, que es liberada de forma pulsátil y transportada por los vasos porta a la adenohipófisis, donde estimula la producción de FSH y LH. Estas hormonas, a su vez, estimulan en las gónadas por un lado, la producción de gametos maduros (espermatozoides y ovocitos) y, por otro, la producción de esteroides sexuales (andrógenos, progestágenos, estrógenos e inhibinas).

Figura 4 : Regulación de la secreción de gonadotropinas.

b) Cambios en las gónadas y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios:

La cronología de la pubertad es extremadamente variable en función del componente genético (racial y familiar) y ambiental (nutricional-afectivo-enfermedades crónicas).

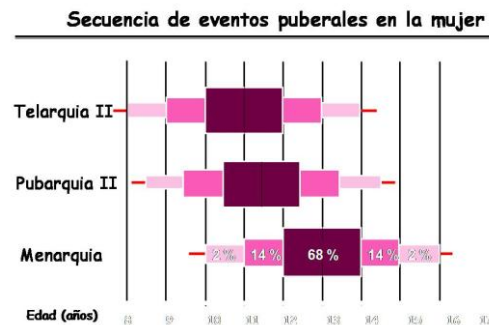


Figura 5: Secuencia de eventos puberales en la mujer.

(1) MAMAS

El inicio del desarrollo mamario es habitualmente el primer signo clínico de la pubertad femenina. El desarrollo mamario acontece hacia los 10,5-11 años de edad. Se distinguen cinco estadios de Tanner para clasificar el desarrollo mamario:

- Estadio I: ausencia de desarrollo mamario y se corresponde con el estado infantil o prepuberal.
- Estadio II: se visualiza un botón mamario y la mama se eleva formando un pequeño bultoma que, a la palpación, es fácilmente apreciable.
- Estadio III: existe un crecimiento de la mama y del pezón, formando un aspecto de mama adulta pequeña con un contorno redondeado.
- Estadio IV: se produce un mayor crecimiento de la areola y del pezón, que sobresalen formando un segundo relieve sobre la mama ya de aspecto adulta.
- Estadio V: corresponde a la mama adulta, la areola se encuentra a nivel y sólo sobresale el pezón.

(2) VELLOS PUBIANO Y AXILAR

El vello axilar aparece suele aparecer más tardíamente, aproximadamente un año más tarde que el desarrollo mamario, es decir, entre los 11 y los 12 años.

(3) GENITALES EXTERNOS

Los labios mayores aumentan de tamaño y sobre su superficie aparecen pequeños pliegues; también aumenta el tamaño de los labios menores.

La vagina crece en longitud, la mucosa genital se hace más húmeda y gruesa y adquiere una tonalidad marrón. Se produce un pequeño aumento del clítoris y el introito vaginal se agranda.

(4) OVARIOS Y GENITALES INTERNOS

El volumen ovárico permanece relativamente estable durante la infancia y por ello se puede afirmar que un tamaño inferior a 1 mL se considera prepuberal. En la pubertad existe un crecimiento importante de este y continúa incluso hasta después de la menarquia; existe una relación entre el tamaño ovárico y el estadio puberal; para el estadio I el volumen ovárico es de $0,7 \pm 0,4$ mL, para el estadio II, de $1,6 \pm 0,9$ mL, para el estadio III, de $3,5 \pm 1,8$ mL y para los estadios IV-V, de $7,4 \pm 4,8$ mL (92).

A partir de los 9 años y como consecuencia del estímulo hormonal, aumenta el tamaño del útero, especialmente el del cuerpo, de manera que se invierte la relación cuerpo/cuello, que se hace de 2:1 en lugar de 1:2, como ocurre en la prepubertad. Estos cambios guardan relación con el estadio del desarrollo mamario.

(5) MENARQUIA

Habitualmente aparece 18-24 meses más tarde que el desarrollo mamario, generalmente poco después de haber alcanzado el pico de velocidad de crecimiento y coincidiendo con un vello púbico y desarrollo mamario avanzado, ya en estadio IV. Tras la menarquia aún se crece, aproximadamente unos 7 cm como media, tanto más cuanto más precoz sea su aparición. La edad de la menarquia está relacionada con factores genéticos y ambientales, y existe una relación entre sobrepeso y la edad de la menarquia.

c) Cambios somáticos: crecimiento.

Durante la pubertad tiene lugar la etapa de máxima velocidad de crecimiento después del periodo neonatal. Se pueden diferenciar tres fases: a) el periodo de mínima velocidad de crecimiento, que tiene lugar justo antes del estirón puberal, b) el periodo de máxima velocidad de crecimiento, brote ó estirón puberal, y c) el periodo de disminución de la velocidad de crecimiento, que termina con el cierre epifisario (93,94).

En las mujeres, el brote puberal ocurre a la edad de 11,5 años aproximadamente, coincidiendo con el estadio II-III de Tanner y con la aparición del botón mamario, alcanzando el pico máximo de velocidad de crecimiento entre 6 y 12 meses antes de la menarquia (4 de discusión).

Durante los tres años de máximo crecimiento en la adolescencia se produce un incremento de la talla en las mujeres de aproximadamente 20-25 cm y finaliza aproximadamente a una edad ósea de 15 años en la mujer. La pubertad también supone una ganancia de peso significativa; la curva de la velocidad de ganancia de peso es semejante a la de la velocidad de crecimiento aunque existe todavía mayor variabilidad interindividual.

d) Composición corporal

Los cambios más importantes en la composición corporal, incluyendo alteraciones en las proporciones relativas de agua, músculo, hueso y grasa corporal acontecen durante la pubertad. En este periodo, existe un marcado dimorfismo sexual a los cambios de la composición corporal relativos a masa magra, masa grasa, y masa ósea; en la mujer es característico el aumento de grasa **(95,96,97)**.

Durante la pubertad se producen además cambios en la distribución regional de la grasa corporal, cambios sexualmente dismórficos (distribución central frente a centrípeta, subcutánea frente a visceral, segmento superior frente a segmento inferior). En las niñas, la masa grasa es aproximadamente tres veces mayor en el estadio V de Tanner que en estadio I. El pico de masa muscular en las mujeres coincide con la menarquia, y posteriormente se produce un descenso.

Probablemente, los cambios en la composición corporal que acontecen durante la pubertad sean mediados por la GH, los factores de crecimiento semejantes a la insulina y los esteroides sexuales. Además en esta etapa se producen cambios importantes en la mineralización ósea (ver capítulo 1.1).

2. Mecanismos de inicio de la pubertad

Los dos componentes de la pubertad: a) adrenarquia (secreción de andrógenos suprarrenales que conlleva el desarrollo del vello púbico y axilar) y b) gonadarquia (desarrollo gonadal con secreción de esteroides sexuales, aparición de caracteres sexuales secundarios y gametogénesis), están temporalmente relacionados, pero regulados independientemente.

La gonadarquia, habitualmente identificada como pubertad y que conduce a la adquisición de la capacidad reproductora, es un complejo sistema biológico bajo control genético, regulado por una red hipotalámica neuroendocrina de neuronas y de glía capaces de integrar señales centrales y periféricas, e influenciado por diferentes factores metabólicos y ambientales **(98,108)**.

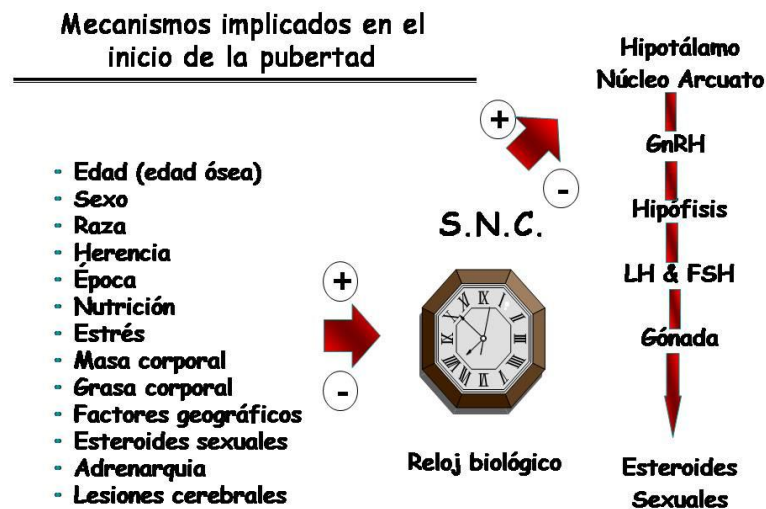


Figura 6: Mecanismos implicados en el inicio de la pubertad.

Tras el nacimiento, los niveles circulantes de FSH y LH se incrementan debido a una disminución de los niveles de esteroides sexuales que el recién nacido estaba recibiendo de la madre. A la edad de uno a dos años, los niveles de FSH y LH disminuyen, y quedan prácticamente suprimidos (prepuberales) hasta el comienzo de la pubertad que vuelven a elevarse.

En los estadios iniciales de la pubertad, el incremento en la producción de LH se produce durante el sueño, y en los estadios más avanzados de la pubertad este incremento se produce tanto de noche como de día. Esta activación requiere un incremento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de GnRH liberada desde el hipotálamo. Dicho incremento está coordinado por neuronas y glía en la red hipotalámica (99,105-107).

Un hecho notorio en la especie humana, sin embargo, radica en que puede existir una variación de hasta 4 y 5 años en la edad fisiológica del comienzo de la pubertad en sujetos normales que presentan unas condiciones de vida similares, variabilidad que puede ser debida, al menos en parte, a la existencia de factores genéticos, si bien estos determinantes aún se ignoran, y a otros factores como la etnia, las condiciones nutricionales y factores ambientales. Todos ellos parecen tener cierta influencia en la edad fisiológica de inicio de la pubertad, y por ende, en el avance secular de la misma (89-91).

a) ***Genes implicados en el inicio de la pubertad***

Al menos el 50% de la variación en la edad de inicio de la pubertad en la población general es determinada genéticamente, como se ha descrito previamente (404) y se puede observar por la correlación que existe entre la edad padres e hijos, individuos de una misma raza y gemelos monocigóticos. El conocimiento de alteraciones monogénicas en la patología de la pubertad ha permitido avances a este respecto. En efecto, entre otras destacan el síndrome de Kallmann (KALI) (-Xp22.3-OMIM+308700-) y el síndrome de Kallmann autonómico dominante 2 (KAL2), debido a mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGFR1-8p11.2p11.1-OMIM#147950) que afecta a la génesis, migración y llegada de los axones a su lugar de acción de las neuronas de GnRH. También las alteraciones en gen de la leptina (lep – 7q31.3 – OMIM*164160) así como en su receptor (lepR -1Q31 – OMIM *601007) estarían implicadas en trastornos de la pubertad.

No obstante, ninguno de estos genes parece ser responsable de generar por si mismos el inicio de la pubertad; de hecho, solo se han identificado algunos genes con alelos asociados a la edad de la menarquía como son el *COMP*, *ERS1* y *CYP17* (404).

En 2003, dos grupos de investigadores independientes, identifican mutaciones con pérdida de función en el gen que codifica un receptor de proteína G acoplada (*GPR54*-19p13.3- OMIM *604161) en el ser humano, produciendo hipogonadismo hipogonadotropo que podría ser corregido mediante la administración exógena de GnRH. Se trata de un hallazgo relevante que pone de manifiesto una vía no reconocida previamente en la regulación fisiológica de la pubertad.

El gen *KISS1* se identificó inicialmente por científicos en Hershey, Pennsylvania, en células tumorales, infiriéndose que se trataba de una secuencia supresora debido a sus propiedades antimetastásicas. Se denominó *KISS1* en honor a Hershey Chocolate Kiss. El gen *KISS1* codifica una proteína de 145 aminoácidos que se escinde enzimáticamente en un péptido de 54 aminoácidos denominado “kisspeptina 54”, así como otros péptidos más pequeños de 14, 13, ó 10 aminoácidos, ligando natural de *GPR54*. La función esencial de las kisspeptinas en la activación puberal de la liberación de GnRH, ha sido demostrada en diferentes estudios en modelos de ratones y primates. En efecto, estos estudios han demostrado localización de ARNm y la activación dependiente de GnRH de la liberación de LH y FSH mediante administración periférica o intracerebroventricular de kisspeptina. Los niveles hipotalámicos de ARNm de *KISS1* y de *GPR54* aumentan extraordinariamente en la pubertad, sugiriendo que la señalización de kisspeptina podría mediar los eventos neuroendocrinos que “dispara” el inicio de la pubertad (403).

b) *Impulsos neuronales hipotalámicos y de glía.*

El incremento en la liberación pulsátil de GnRH se lleva a cabo mediante neuronas y glía (astroglía y endimoglia, conocidos como tanicitos) en el hipotálamo, mediante cambios coordinados entre sinapsis y comunicación neuronal glial. Estudios efectuados por grupos distintos de investigadores han identificado este hecho, tanto estimulante como inhibidor. La pregunta de si se encuentra relacionado el comienzo de la pubertad con la pérdida del control central o con la activación de estímulos a las neuronas de GnRH, aún carece de respuesta.

c) *Señales metabólicas periféricas y otras.*

Existen otras señales que influyen en el comienzo de la pubertad. Los factores metabólicos y ambientales regulan la función reproductora, para asegurar que el proceso de reproducción prosigue únicamente cuando las condiciones metabólicas y ambientales son favorables.

Es ampliamente conocido que el estado nutricional y las fuentes de energía disponibles, pueden tener un intenso impacto en el comienzo de la pubertad y la función reproductora (100). La información sobre la energía disponible es dirigida al hipotálamo entre otros factores por la leptina, desempeñando una función permisiva en la regulación del comienzo de la pubertad.

El ayuno y la restricción alimentaria tienen un efecto inhibidor sobre la fertilidad, como se pone de manifiesto por la disminución de gonadotropinas circulantes y la falta de ovulación. La expresión de KISS1 está disminuida en las ratas en ayuno, comparando con las que reciben alimentación ad libitum y, además, la supresión del comienzo de la pubertad que acompaña al estado de ayunas, puede ser corregida mediante la administración de kisspeptina (101).

Se ha demostrado la existencia de diversos neuropéptidos cuya alteración durante el ayuno produce conexiones directas con las neuronas de GnRH, las cuales expresan sus receptores específicos. Entre estos neuropéptidos, se incluyen: neuropéptido Y (NPY), hormona concentradora de melanina (MCH), orexina y neuroquina (NKB).

El núcleo arcuato desempeña una función central integradora transmitiendo el efecto de los cambios en las señales metabólicas periféricas directamente a las neuronas de GnRH (NPY y NKB) e indirectamente a través de las conexiones con las neuronas de MCH y orexina en el área hipolámica lateral.

Los efectos de NPY sobre las neuronas de GnRH son directos, inhibitorios, y mediados por el receptor NPY-Y5. Un incremento en el tono inhibitorio de NPY es un componente del mecanismo responsable de la supresión de la actividad de GnRH (102). El péptido ghrelina es capaz de suprimir la secreción de LH “in vivo” y disminuir la respuesta de LH a GnRH in vitro. Por lo tanto, este péptido puede cooperar con otras señales reguladoras como la leptina en el control integrado del balance energético y función gonadal (103,104).

3. Variantes normales de la pubertad

a) Pubertad adelantada

Consiste en una variante de la normalidad en la que el desarrollo puberal se inicia apenas unos meses antes de la edad cronológica de 8 años en las niñas y de 9 años en los niños. En realidad, se trata de niños que inician su desarrollo puberal en el extremo de la curva de distribución gaussiana normal. La evolución de la pubertad en estos niños tiene la misma secuencia normal de progresión de los signos puberales en ambos sexos.

Los estudios hormonales demuestran una activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, por lo que los niveles de esteroides sexuales aumentan de forma progresiva, tal como ocurre durante la pubertad normal. La edad ósea de estos niños puede estar ligeramente acelerada, y en general está más de acuerdo con el desarrollo puberal que con la edad cronológica.

Tras un proceso de seguimiento clínico adecuado, lo común es que estos niños evolucionen con un desarrollo puberal normal y que no precisen ninguna intervención terapéutica.

b) Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad (RCCP).

No existe un consenso internacional sobre la definición de pubertad retrasada; sin embargo, se suele considerar como tal, aquella que se inicia a una edad cronológica superior a 2 DE por encima de la media, para el sexo y la población estudiada. En términos prácticos, se habla de pubertad retrasada en la niña cuando la aparición de botón mamario no se evidencia antes de los 13 años de edad.

Las causas de pubertad retrasada son muy variadas y se clasifican desde el punto de vista fisiopatológico en cuatro grandes grupos:

- 1- Retraso constitucional del crecimiento y pubertad (RCCP).
- 2- Secundario a afecciones sistémicas, llamado también retraso puberal funcional.
- 3- Hipogonadismos hipogonadotropos (lesiones permanentes del eje hipotálamo- hipofisario).
- 4- Hipogonadismos hipergonadotropos (lesiones de la gónada).

El RCCP se considera una variante de la pubertad normal, siendo el mecanismo causal desconocido. Entre las causas que pueden influir en el RCCP se encuentran los trastornos del comportamiento alimentario como la anorexia nerviosa y el ejercicio físico intenso. Recientemente se ha señalado que los niños con RCCP tienen un mayor gasto energético que niños controles de similar edad y peso, y que este metabolismo aumentado podría ser un factor patogénico importante en el retraso de crecimiento **(105,109)**.

A veces el RCCP aparece de forma esporádica pero con frecuencia existen antecedentes familiares. Existe un retraso de crecimiento y de la pubertad a los que se une una reacción psicológica reactiva. Se alcanza la talla final tardíamente, y habitualmente está dentro de límites normales para su talla aunque no siempre **(106)**.

Se han estudiado las posibles consecuencias del retraso puberal sobre la densidad mineral ósea de adultos que han presentado RCCP. Algunos estudios iniciales sugerían una menor densidad mineral ósea y un riesgo aumentado de osteoporosis y fracturas en la edad adulta pero, cuando se tiene en cuenta la menor talla de estos pacientes, se ha comprobado que, si bien tienen una masa ósea corporal total reducida, la densidad mineral volumétrica es normal, tanto en las vértebras como en el cuello femoral **(107)**.

D. OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

I. OBESIDAD

Entre todos los índices, mediciones y técnicas empleadas para este fin, los diferentes Comités de Pediatría y Nutrición recomiendan utilizar el índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet **(111)** como el parámetro que mejor define la obesidad infanto-juvenil [$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}$], considerando obesidad cuando éste índice es superior a + 2 DE para la edad y sexo **(110,112,113)**.

En nuestro medio, en el informe de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) del año 2005 **(114)** se incorporan los datos derivados del estudio enKid **(115)**, empleándose como criterios para definir sobrepeso y la obesidad los valores de los percentiles 85 y 97, respectivamente, específicos por edad y sexo de la distribución del IMC referido a los datos y curvas de Hernández y colaboradores del año 1988 **(6)**.

Recientemente, han aparecido gráficas del “*National Center for Health Statistics*” (NCHS) que incluyen varones y niñas entre 2 y 20 años, basadas en la población de EE.UU, las cuales utilizan como punto de corte los percentiles 85 y 95 de IMC para edad y sexo, identificando sobrepeso y obesidad respectivamente **(406)**.

Cole *et al* desarrollaron otro conjunto de referencias de IMC para utilizarlo en comparaciones internacionales. Tomaron muestras representativas de poblaciones de EE.UU, Brasil, Reino Unido, Hong Kong, Singapur y Holanda y combinaron los datos. Estas permiten comparar prevalencias de sobrepeso y obesidad entre diferentes poblaciones del mundo. Se definieron los valores de IMC para cada sexo entre 2 y 18 años que se corresponden con los valores de 25 y 30 Kg/m² del adulto equivalente a puntos de corte de sobrepeso y obesidad **(407)**.

En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) llevó a cabo un examen exhaustivo de las aplicaciones y la interpretación de los patrones antropométricos. Este examen llegó a la conclusión, de que el patrón de crecimiento del NCHS y de la OMS (NCHS/OMS), que había recomendado para su uso internacional desde finales de los años setenta, no representaba adecuadamente el crecimiento en la primera infancia y se necesitaban nuevas curvas de crecimiento. La Asamblea Mundial de la Salud apoyó esta recomendación en 1994. En consecuencia, la OMS llevó a cabo el estudio multicéntrico sobre el patrón de crecimiento entre 1997 y 2003, a fin de generar nuevas curvas para evaluar el crecimiento y desarrollo de los niños de todo el mundo.

Los datos de este estudio en la actualidad son referencia en niños desde el nacimiento hasta los 71 meses de edad, alimentados con lactancia materna **(304)**.

Según el estudio transversal español de crecimiento **(313)**, realizado en 32.064 sujetos (16.607 varones y 15.457 mujeres), desde el nacimiento hasta la talla adulta, en una población caucásica española procedente de Andalucía, Barcelona, Bilbao y Zaragoza, realizado entre los años 2000 y 2004, afirman que en nuestro país y en cualquier edad en la infancia y la adolescencia, valores superiores a los de los percentiles 80 y 85, podrían utilizarse respectivamente, para definir el sobrepeso en varones y mujeres, y que valores superiores al percentil 97 definirían obesidad en ambos sexos.

a) **PREVALENCIA**

En los países desarrollados, fundamentalmente en Estados Unidos, se ha objetivado un aumento de la prevalencia de obesidad en las últimas dos décadas. En efecto, se ha objetivado que la prevalencia de obesidad se ha triplicado según la definición del CDC, pasando de un 6% en 1980, al 19% en 2004 **(119)**. Múltiples estudios desarrollados en diferentes países europeos han revelado una tendencia similar, más acusada en los países de la cuenca mediterránea, con una prevalencia entre el 20% y el 40% **(120)**.

En España no hemos sido ajenos a ese cambio. Así, en 1984 el estudio Paidós'84 mostró una prevalencia de obesidad del 4,9% en la población infantil entre 6 y 15 años de ambos sexos, considerando como tal, un pliegue tricipital superior a 2 DE **(121)**.

En el año 2000, aparece publicado el estudio EnKid, estudio multicéntrico que incluyó 3.534 individuos con edades comprendidas entre los 2 y los 24 años, estimando una prevalencia de obesidad del 14% (15,6% y 12% en niños y niñas, respectivamente), así como del 12,4% referentes a sobrepeso **(115)**, considerando obesidad un IMC >2 DE para la edad y sexo. Finalmente, el estudio AVENA (Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes), desarrollado sobre una muestra de 2.320 adolescentes entre 13 y 18 años, demostró una prevalencia de sobrepeso más obesidad del 25,69% y 19,13% en varones y mujeres, respectivamente **(122)**.

Más recientemente, se han comunicado los resultados del Estudio de Crecimiento Andaluz, realizado entre los años 2004 y 2005 sobre una muestra poblacional de 9.066 individuos (entre 3 y 23 años) reflejando cifras de prevalencia conjunta de sobrepeso y obesidad del 40% para niñas y del 39% para niños, así como del 15% y 30% para adolescentes mujeres y varones, respectivamente, de acuerdo con las referencias de Cole *et al* **(123,124)**.

Según el estudio transversal español (313) anteriormente mencionado demuestran que los incrementos en los valores de los percentiles 75, 90 y 97 del IMC ocurren ya tempranamente y se mantienen con posterioridad hasta la edad adulta, sugiriendo que, en ambos sexos, la prevención de la obesidad debe iniciarse de forma precoz, particularmente en aquellos sujetos que tienen un IMC en percentiles superiores a 75. En este estudio los valores del IMC, en las mujeres correspondientes a la edad adulta, son similares a los comunicados en otros estudios europeos, e inferiores a los correspondientes a las poblaciones de Estados Unidos en 2002 y México en 2007, sin embargo, en los varones, éstos son superiores a los notificados en otros estudios europeos y similares a la población americana.

b) BASES GENÉTICAS DE LA OBESIDAD HUMANA

El descubrimiento de genes implicados en la obesidad humana está en auge; de hecho, son numerosos los estudios que encuentran nuevos genes relacionados con la obesidad (125,126). A lo largo de los últimos 35 años, se ha intentado identificar aquellos genes y marcadores cromosómicos que, de algún modo, puedan estar implicados en la regulación del metabolismo energético y, por tanto, pudieran determinar la predisposición del individuo al desarrollo de obesidad y sus complicaciones asociadas. Hasta la fecha se han conseguido tipificar más de 600 genes, marcadores y regiones cromosómicas asociados/as o ligados/as a la obesidad humana, por lo que se ha sugerido que, como la talla, el peso es un rasgo con gran influencia hereditaria, estimándose en un 40 a 70% su grado de heredabilidad.

Ha sido posible demostrar la existencia de alteraciones monogénicas y, más recientemente, digénicas, causantes de obesidad en el ser humano. Asimismo, existen un amplio número de síndromes pediátricos con patrones de herencia que se ajustan a modelos mendelianos y que cuentan la obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos. En muchos de estos síndromes se ha podido comprobar la existencia de mutaciones en un número variable de genes que, por tanto, se consideran candidatos a estar relacionados con el desarrollo de obesidad en el ser humano. Sin embargo, aunque los casos de obesidad monogénica han contribuido al entendimiento de las bases moleculares de la obesidad, no representan sino un pequeño porcentaje de la prevalencia que en la población general padece este trastorno en todo el mundo.

Los casos comunicados de obesidad humana debidos a mutaciones monogénicas son escasos. Entre ellos destacan: la mutación en el gen de la leptina (*LEP*), receptor de leptina (*RLEP*), proopiomelanocortina (*POMC*), receptor número 4 de la subunidad alfa de la hormona melanocito estimulante (α -MSH) denominado *MCR4* y cuyas mutaciones representan la mayoría de las causantes de obesidad monogénica en el ser humano, convertasa de preproteínas tipo subtilisina/kexina 1 (*PCSK1*) y el subtipo gamma del receptor activado para sustancias proliferadoras de peroxisomas (*PPAR* γ)- subunidad número 3, músculo-específica, de la fosfatasa 1 (*PPP1R3A*).

En todos estos casos es característica la aparición de una obesidad de inicio muy precoz (aunque con un peso normal en el momento del nacimiento) y, en general, de alteración en el control de la ingesta, con frecuentes episodios de ingesta compulsiva.

Pese a la gran aportación que suponen los casos monogénicos para la comprensión de algunos de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la obesidad infantil, ésta constituye un ejemplo paradigmático del fenotipo complejo de enfermedad. En ella, la variabilidad cuantitativa y cualitativa de la información contenida en las más de 500 localizaciones cromosómicas identificadas hasta la fecha en relación con la obesidad (modelo poligénico), determina el grado de susceptibilidad individual a la acumulación excesiva de tejido adiposo.

2. SÍNDROME METABÓLICO

a) Concepto y prevalencia

El SM fue descrito por primera vez en 1988 por Reaven y los criterios diagnósticos en adultos están revisados recientemente (127), aunque en relación con los pacientes pediátricos no hay un consenso reconocido internacionalmente. Recientemente, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) plantean que los criterios del SM son ambiguos o incompletos, y cuestionan incluir la diabetes dentro del síndrome y además consideran que es incierto que la resistencia a la insulina sea el factor etiológico unificador (128). Generalmente se utilizan los mismos criterios diagnósticos que en adultos utilizando límites ajustados a la edad, según los criterios de la organización Mundial de la Salud (OMS), de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (131) y del Adult Treatment Panel III (129). Estos criterios han sido modificados para la utilización en adolescentes por Cook et al, teniendo que presentar al menos tres de los criterios diagnósticos expuestos en la tabla 1 (130).

Recientemente, en un artículo publicado en The Lancet **(131)** acerca del síndrome metabólico en niños y adolescentes, “The International Diabetes Federation” (IDF) define los criterios de síndrome metabólico de acuerdo a la edad (tabla 2), e incluye al igual que en la definición que aporta para adultos, la valoración del perímetro cintura por ser un predictor de insulinoresistencia, valores lipídicos y tensión arterial **(131)**. Los niños con una edad inferior a los 6 años fueron excluidos de la definición porque los datos existentes en este grupo etario son insuficientes. Según IDF, no debería diagnosticarse de síndrome metabólico en niños menores de 6 años, pero debería extremarse las medidas de reducción ponderal en aquellos con obesidad abdominal.

Tabla 1. Criterios del SM para niños y adolescentes modificados por Cook et al.

| | Adultos | Límites en edad pediátrica |
|-----------------------------------|--|--|
| Obesidad | | IMC ≥ 2 DE |
| Colesterol-HDL bajo | < 40 mg/dl | < 40 mg/dl |
| Hipertrigliceridemia | ≥ 150 mg/dl | ≥ 150 mg/dl |
| Glucemia en ayunas elevada | ≥ 110 mg/dl | ≥ 110 mg/dl |
| Hipertensión arterial | Sistólica ≥ 130 mg/dl Diastólica ≥ 85 mg/dl | P 95 para edad, sexo y altura. >P95 para edad, sexo y altura. |

Tabla 2. Definición de los grupos de riesgo de SM en niños y adolescentes según IDF.

| |
|--|
| Edad: 6 a < 10 años. <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad (Perímetro abdominal \geq percentil 90). • No se puede diagnosticar de síndrome metabólico, pero se deben realizar otras mediciones si existen antecedentes familiares de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión u obesidad. |
| Edad: 10 a < 16 años. <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad (Perímetro abdominal \geq percentil 90). • Niveles de triglicéridos \geq 1.7 mmol/L. • HDL-Colesterol $<$ 1.03 mmol/L. • Tensión arterial sistólica \geq 130 mmHg o Tensión arterial diastólica \geq 85 mmHg. • Glucemia plasmática \geq 5.6 mmol/L (recomendable realizar sobrecarga oral de glucosa) o diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada. |
| Edad > 16 años. <ul style="list-style-type: none"> • Criterios según IDF para adultos. |

Los criterios diagnósticos del SM son clínicos y su etiología multifactorial, desempeñando la genética y el estilo de vida (actividad física, dieta y tabaco, entre otros) un papel fundamental.

Dentro de los factores del SM destacamos los metabólicos (obesidad, diabetes tipo 2, dislipemia, hiperglucemia) y los no metabólicos (hipertensión arterial, inflamatorios, protrombóticos) (132).

La prevalencia de síndrome metabólico en la infancia se incrementa en los niños y adolescentes obesos; tanto más, cuanto más obesos son. El Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 (133) que estudia la prevalencia y distribución del SM entre los adolescentes americanos (2340 sujetos) encuentra que el 4,2% de los adolescentes entre 12 y 19 años tienen criterios de SM. Este porcentaje aumenta al 6,8 % entre los adolescentes con sobrepeso (IMC entre p85-95) y al 28,7 % entre los adolescentes con obesidad (IMC > p95) y al 50% entre los que tienen obesidad severa (134). Estudios recientes en nuestro país en niños con moderada obesidad entre 4 y 18 años, se observa un 35% con SM y un 35% con resistencia a la insulina (134). En Europa la prevalencia de SM en niños es variable, desde un 33% en el Reino Unido hasta un 27% y 9% en Turquía y Hungría, respectivamente.

b) Patogenia del síndrome metabólico

(1) Hiperinsulinismo y resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina se define como la pérdida de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, produciendo alteraciones metabólicas y hemodinámicas conocidas como síndrome metabólico (SM), que predisponen al desarrollo de arterioesclerosis y, por tanto, de enfermedad cardiovascular, la principal causa de mortalidad en los países desarrollados (135). Desde un principio se propuso que la resistencia a la insulina era la base fisiopatológica del SM.

En presencia de resistencia a la insulina, la célula beta pancreática incrementará la secreción de insulina, y para intentar compensar esta situación se producirá hiperinsulinismo. Si lo consigue se alcanzará la normoglucemia, pero con los años este mecanismo compensador irá fallando y se producirá la intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes tipo 2. La hiperglucemia traerá como consecuencia la glucotoxicidad con incremento del potencial aterogénico (136). Progresivamente se irán sumando otros cuadros como la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial, entre otros, hasta el desarrollo del cuadro completo de SM.

La sensibilidad a la insulina declina de un 30-40% cuando el individuo tiene un incremento entre el 35-40% sobre el peso ideal.

Múltiples estudios demuestran que tener sobrepeso en la infancia y adolescencia se asocia de manera significativa con IR y que la pérdida de peso en estas situaciones disminuye la concentración de insulina e incrementa su sensibilidad hasta casi llegar a la normalidad. Pero hay que aclarar que no todos los obesos son IR y no todos los pacientes con IR son obesos, hay estudios que sugieren que es la IR y no el grado de obesidad el marcador de SM. Recientemente se ha observado que una tercera parte de niños obesos entre 2 y 18 años tenían resistencia a la insulina (137).

Los valores de los índices de resistencia a la insulina cambian a lo largo de la infancia, sobre todo en los diferentes estadios de la pubertad. Los estudios de Amiel et al (138) han demostrado que el metabolismo de la glucosa estimulado por la insulina es un 30% más bajo en los niños en estadios de Tanner II al IV, comparado con el estadio I y el adulto. El pico de menor sensibilidad a la insulina está en el estadio III, y se recupera en el estadio V de Tanner.

La actividad física reduce la resistencia a la insulina, mejora la tolerancia a la glucosa, reduce el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo cardiovascular. Este efecto puede actuar a través de una reducción selectiva de la grasa visceral, mejoría de la resistencia periférica a la insulina o mejoría de la actividad cardiovascular.

La cuantificación de la resistencia a la insulina se puede realizar por diferentes métodos indirectos, basados en la medida de los niveles de glucemia e insulina en ayunas o tras sobrecarga oral de glucosa.

Valoración de insulino-resistencia

La cuantificación de la IR puede ser realizada evaluando la sensibilidad periférica a la insulina *in vivo* con métodos tales como el clamp euglicémico hiperinsulinémico o el modelo mínimo tras sobrecarga intravenosa de glucosa (SIVG). Estos métodos son complicados, caros y necesitan tiempo y son solo deseables para el estudio de un grupo reducido de sujetos. Para estudios epidemiológicos y clínicos hay que emplear métodos indirectos más simples basados en la medida de los niveles de insulina en ayunas o tras una sobrecarga oral de glucosa (SOG), y en la relación insulina-glucosa con diferentes fórmulas matemáticas. Tales métodos incluyen:

(a) Insulina en ayunas y durante la sobrecarga oral de glucosa (SOG):

Recientemente se ha descrito tanto en el adulto como en el niño que la situación de hiperinsulinismo está presente años antes de que se produzca la alteración en la secreción de insulina.

Por ello la Asociación Americana del Corazón recomienda la determinación de insulina y glucosa en ayunas para valorar el riesgo de resistencia insulínica en niños, y sobre todo en niñas con la menarquia temprana, debido a la tendencia al sobrepeso y al mayor riesgo cardiovascular.

En la edad pediátrica se considera hiperinsulinemia cuando los niveles de insulina basal son superiores a 10,5 $\mu\text{U/ml}$ en niños prepúberes y superiores a 15 $\mu\text{U/ml}$ en niños púberes (134). Durante la SOG se habla de hiperinsulinemia cuando se aprecia un pico máximo de insulina de más de 150 $\mu\text{U/ml}$ y/o un valor mayor de 75 mU/ml a los 120 minutos.

(b) **Índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of IR):**

Se calcula con la siguiente fórmula: Insulina en ayunas ($\mu\text{U/ml}$) x glucosa en ayunas (mmol/l) / 22,5. Mide la sensibilidad hepática a la insulina y ofrece poca información de la sensibilidad periférica. Los valores del HOMA aumentan con la edad y el estadio puberal. En niños prepúberes el percentil 95 es de 2,4 y en púberes de 3 (134).

La determinación de la glucemia y la insulina en ayunas son necesarios para identificar las alteraciones de la homeostasis de la glucemia y reflejan fundamentalmente la secreción de insulina y la sensibilidad hepática y periférica. Además, tienen una alta especificidad y sensibilidad en identificar sujetos con resistencia a la insulina.

(c) **Índice de sensibilidad a la insulina:**

Este método tiene en cuenta las glucemias e insulinemias postabsortivas y aporta más información sobre la sensibilidad del músculo esquelético, se calcula:

$$10.000/(\text{glucosa b} \times \text{insulina b}) \times (\text{glucosa m SOG} \times \text{insulina m SOG}).$$

(d) **Índice QUICKI (*quantitative insulin sensitivity index*):**

Este índice fue descrito en el año 2000 por Katz et al (139). En el estudio de García Cuartero et al (140), los valores de este índice disminuyen de forma progresiva con la edad y el estadio puberal. Cuando se estudia el p90 de esta variable de forma global se obtiene un resultado de 1,1. Se calcula con la siguiente fórmula matemática:

$$1/[\log(\text{insulina b}) + \log(\text{glucosa b})].$$

(e) **Índice Insulinogénico:**

Se calcula mediante el cociente entre el incremento de insulina a los 30 minutos de la sobrecarga oral de glucosa dividido entre el incremento de la glucemia a los 30 minutos de la SOG. En niños y adolescentes este índice se correlaciona de forma positiva con la respuesta de insulina en la primera fase del clamp hiperglucémico ($r = 0.68$; $P < 0.001$) (141).

$$\text{Índice Insulinogénico: } \Delta \text{ insulina 30 min} / \Delta \text{ glucemia 30 min.}$$

(2) Alteración de la tolerancia de los hidratos de carbono y diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes tipo 2, hasta hace algunos años excepcional en adolescentes y niños, actualmente está incrementando su prevalencia, sobre todo durante la pubertad. Este hecho es de suma importancia, por el alto riesgo de desarrollar complicaciones tanto macro- como microvasculares, si la diabetes aparece en los primeros años de la vida. En niños obesos con historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente la existencia de un aumento de la resistencia periférica a la insulina y de hiperinsulinemia postprandial.

Sinha et al (142) refieren una prevalencia de intolerancia a la glucosa en el 20-25% de los niños y adolescentes obesos, y de diabetes tipo 2 en el 4% de los adolescentes obesos. Recientemente Viner et al (143) observan que sólo un 11% de los niños obesos tienen alteraciones de tolerancia a la glucosa y ninguno presentó diabetes tipo 2. Pinhas-Hamiel y cols (144) evidenciaron un incremento de 10 veces en la incidencia de DM2 entre los años 1982 y 1994.

En Japón, la incidencia de DM2 en los niños escolares se incrementó desde 0,2 al 7,3 por 100.000 entre los años 1976 y 1995. Este incremento fue atribuido a los cambios en los hábitos dietéticos y al incremento de obesidad. En la actualidad, en Japón la diabetes tipo 2 supera a la diabetes tipo 1.

Tabla 2 Criterios de la ADA (2004) para alteración del metabolismo hidrocarbonado (146).

| <i>Glucemia</i> | <i>Normal</i> | <i>Tolerancia alterada</i> | <i>Diabetes</i> |
|--------------------|---------------|----------------------------|------------------|
| <i>Ayunas</i> | < 100 mg/dl | 100-125 | ≥ 126 |
| <i>2h tras SOG</i> | < 140 mg/dl | 140-199 | ≥ 200 |
| <i>Aleatoria</i> | | | ≥ 200 + síntomas |

Varios factores se han identificado como contribuyentes al desarrollo de DM2 en el joven, entre ellos está el incremento de la grasa abdominal, la IR, la etnicidad (más en los niños afro-americanos, hispanos y nativo-americanos), la carga genética y el comienzo de la pubertad (figura 7). No hay una explicación clara de como intervienen estos factores incrementado el riesgo pero parecen actuar de manera aditiva. Estudios recientes apoyan la teoría de que el bajo peso al nacer puede incrementar el riesgo de DM2 en la vida adulta. Se propone que la malnutrición pueda contribuir a la IR y a la alteración del desarrollo de la célula β pancreática. Hoy se piensa que pueda influir además la rápida ganancia de peso en los primeros meses (145).

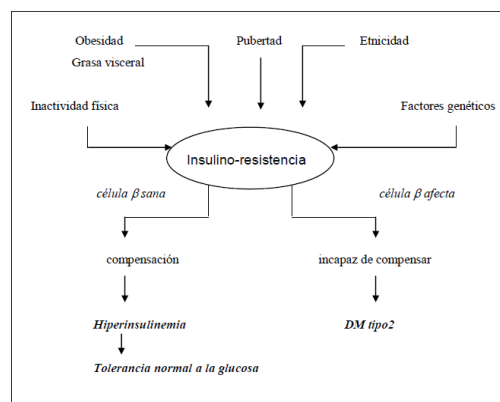


Figura 7: IR: factores y consecuencias. (Adaptado de: Goran MI y cols (147).

(3) Hipertensión arterial.

La hipertensión esencial (HTA) es la expresión clínica de una interacción entre factores genéticos, fisiológicos y bioquímicos que en circunstancias normales mantienen la homeostasis cardiovascular. La naturaleza multifactorial de la hipertensión hace difícil aislar unos factores de otros. La presión arterial hay que valorarla de acuerdo con la edad y la altura. Nosotros utilizamos los estándares de la Task Force (148) y consideraremos hipertensión por encima del percentil 90.

La hiperinsulinemia se asocia con lesiones vasculares que mantienen la hipertensión arterial, con disfunción endotelial, incremento de factores protrombóticos e inflamatorios y con reducción de la esperanza de vida. La IR se asocia con un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático y con la estimulación del crecimiento del músculo liso vascular. Se han encontrado concentraciones elevadas de insulina en los sujetos con hipertensión esencial o incluso en los casos con hipertensión lábil comparadas con las encontradas en normotensos.

Los niños obesos tienen un riesgo unas tres veces mayor de presentar HTA que los niños no obesos **(149)**. El riesgo de HTA en la infancia aumenta con el incremento del IMC. Muchos investigadores mantienen la hipótesis de una relación primaria entre obesidad-hipertensión y la resistencia periférica a la insulina. Otros autores reflejan que la tensión arterial disminuye si se les hace perder peso y, sobre todo, si no sólo se hace a expensas de dieta sino también del ejercicio físico.

(4) Alteraciones lipídicas.

Existe una relación entre la intensidad de la resistencia a la insulina y la alteración lipídica. La insulina favorece la incorporación postprandial de los triglicéridos circulantes al adipocito, contribuyendo a un descenso de la hipertrigliceridemia.

En la obesidad existe un hiperaflujo de triglicéridos hacia el hígado a través de la circulación portal, y este hecho afecta a la acción de la insulina respecto a la disminución de la glucemia ya que por un lado, afecta a la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos y, por otro, favorece la liberación hepática de glucosa, lo que produce una situación de IR y una hiperinsulinemia reactiva.

La falta de acción periférica de la insulina induce un aumento de la lipólisis y, los triglicéridos que se movilizan desde el tejido adiposo abdominal en forma de ácidos grasos libres, se derivan hacia el músculo para su consumo, y hacia el hígado en donde se sintetizan partículas de colesterol VLDL.

Paralelamente, la disminución en la actividad de la lipoproteínlipasa en el tejido adiposo determina un menor aclaramiento de los triglicéridos de las VLDL, aumentando las partículas IDL y LDL. Aparecen partículas LDL ricas en triglicéridos y pobres en colesterol, que con la hidrólisis de los triglicéridos en el hígado por la lipasa hepática, empequeñecen e incrementan su densidad, formando las “LDL pequeñas y densas” que son muy aterogénicas. Las HDL, ricas en triglicéridos cedidos por las VLDL, presentan la hidrólisis de la lipasa hepática y dan lugar a partículas de HDL pequeñas y densas, con escaso poder antioxidante y vida media más corta **(150)**.

Los niños con aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) tienen un alto riesgo de ser adultos dislipémicos **(150)**. Varios estudios han demostrado que las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas son uno de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. La dislipemia, la elevación de LDL-colesterol y de los triglicéridos con concentraciones bajas de HDL-colesterol, se relaciona con el grado de IR en el niño obeso **(150)**. Así mismo existe una correlación positiva entre el grado de IR y el índice TG/HDL **(150)**.

(5) Tejido adiposo.

El tejido adiposo es un órgano con actividad endocrina y metabólica **(151)**. Actualmente se dispone de suficiente evidencia científica para afirmar que la participación de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis es crucial. El fenómeno inicial es la disfunción endotelial, que provoca una respuesta inflamatoria de linfocitos y monocitos que termina con la aterotrombosis **(136)**.

Así, diferentes estudios poblacionales indican que los marcadores biológicos de la inflamación son predictores de enfermedad cardiovascular, siendo la elevación de los niveles séricos de la proteína C reactiva (PCR), la interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y la leptina, los que presentan una mayor correlación con las alteraciones que constituyen el síndrome metabólico, así como la disminución de los niveles de adiponectina e interleuquina-10 (IL-10) **(152)**. Además, se han descrito alteraciones en los factores de la hemostasia asociadas a la enfermedad cardiovascular, siendo la elevación de los niveles del factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) la de mayor significación. El aumento de los niveles de fibrinógeno parece estar relacionado directamente con el estado proinflamatorio, más que con las alteraciones de la coagulación **(152)**.

La elevación de IL-6 podría tener un mayor peso específico que el resto de marcadores inflamatorios en la fisiopatología del SM, ya que por sí sola puede inducir resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipemia, disfunción endotelial y un estado de procoagulabilidad **(153)**.

Es reseñable que la IL-1, la IL-6, el TNF- α , la leptina, la adiponectina, y el PAI-1 se sintetizan en el tejido adiposo, principalmente en el visceral. El 25-30% de la IL-6 circulante proviene del tejido adiposo en condiciones normales, fundamentalmente del compartimento visceral. Los niveles de TNF- α guardan correlación positiva con el IMC, estando sobreexpresado en los individuos obesos. Asimismo, el elemento que más correlación tiene con otros marcadores inflamatorios como la PCR, es la obesidad. Estos hallazgos hacen pensar que la obesidad tiene un papel esencial en la patogenia del SM, y a su vez está clara su estrecha relación con la inflamación **(154)**.

(6) Esteatohepatitis no alcohólica.

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una entidad incluida en el espectro de las enfermedades hepáticas crónicas relacionadas con la obesidad, hiperinsulinemia, IR, y alteración celular por la toxicidad de los ácidos grasos y estrés oxidativo **(155)**.

Aunque se ha diagnosticado en niños de tan sólo 4 años de edad, la experiencia con pacientes pediátricos es más limitada, siendo la mayoría de los casos publicados, niños mayores y adolescentes obesos.

En la infancia la incidencia de EHNA va aumentando al tiempo que la obesidad se hace más prevalente (156). Estos niños tienen riesgo de presentar una lesión hepática progresiva, incluyendo la cirrosis.

Su patogénesis es desconocida. Aparentemente es una enfermedad poligénica con mecanismo de producción complejo y con importantes variaciones en la respuesta individual que abarcarían desde individuos con obesidad mórbida y con hiperinsulinemia sin enfermedad, hasta pacientes con lesión histológica muy grave, capaz de reproducirse en el hígado trasplantado. Varios mecanismos fisiopatológicos parecen estar implicados en su patogénesis: 1- La hiperinsulinemia asociada con la resistencia a la insulina, secundaria fundamentalmente a adiposidad central, se acepta como componente esencial de la patogénesis de la EHNA (157,158); 2. El estrés oxidativo, debido a la acumulación excesiva de grasa a nivel hepático, especialmente de triglicéridos, que provoca la liberación de citocinas proinflamatorias que, en el hepatocito, causan apoptosis y necrosis por activación de la cascada inflamatoria, fundamentalmente del factor de necrosis tumoral alfa 9 (produciría intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y esteatosis por ser antagonista de los receptores de la insulina).

3. PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD Y DEL SM.

Con el objetivo de evitar la aparición de la obesidad y, posteriormente, las complicaciones derivadas de este trastorno, están surgiendo campañas de prevención en: embarazo, período de lactancia, colegio, familias, industria alimentaria, profesionales de la salud. Todas las medidas irán destinadas a establecer hábitos saludables que eviten la aparición de la obesidad, haciendo especial hincapié en la familia.

La familia es el objetivo fundamental de la prevención, ya que los padres deben dar ejemplo a sus niños tanto en la educación nutricional, como en el ejercicio físico adecuado, el fomento de actividades extraescolares y la disminución de la vida sedentaria (horas de televisión, ordenador, videojuegos).

Finalmente, el colegio debe ser un lugar fundamental en la prevención de la obesidad: - fomentando un ejercicio físico regular de al menos 30 minutos diarios, - dietas equilibradas en los comedores del colegio, evitando comidas hipercalóricas, - y evitando la presencia de máquinas con bebidas azucaradas y “snacks”.

4. TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y DEL SINDROME METABOLICO.

El tratamiento de la obesidad es tremendamente complejo.. Los fundamentos del tratamiento de la obesidad se basan en: actividad física, terapia conductual y enfoque nutricional y, en menor medida, tratamiento farmacológico.

a) ACTIVIDAD FÍSICA

El ejercicio aumenta el gasto energético, mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye los niveles de triglicéridos, aumenta la tasa de HDL-Colesterol, aumenta la masa grasa y disminuye el tejido adiposo.

Se debe insistir en una serie de actitudes rutinarias que aumenten el grado de actividad física: ir andando al colegio, salir todos los días a pasear y subir andando las escaleras, entre otros. Aún así, es importante la participación en actividades extraescolares que fomenten el ejercicio físico, así como en la disminución del sedentarismo.

b) TERAPIA CONDUCTUAL

Los tratamientos cognitivo-conductuales se han desarrollado para modificar los hábitos alimentarios y los patrones de actividad física. Estos tratamientos están compuestos de un conjunto de estrategias dirigidas a dotar a los niños, adolescentes y padres, de las habilidades necesarias para modificar su estilo de vida de forma lenta, pero permanente, ya que prescribir una dieta sin más, puede tener efectos sobre el peso, pero tiene muy poca repercusión sobre los patrones alimentarios. En este tipo de terapia conviene establecer un programa de visitas periódico para verificar los cambios en el estilo de vida. Se recomienda un seguimiento mensual-bimensual durante el primer año, siempre con la participación intensiva de los padres.

c) ENFOQUE NUTRICIONAL

El tratamiento dietético en los niños presenta unas connotaciones especiales, ya que, en muchas ocasiones, el objetivo deseado es el mantenimiento del peso y, a medida que vaya creciendo, el porcentaje de grasa irá bajando.

Para lograr estos objetivos, la labor inicial debe ir orientada a instaurar unos hábitos nutricionales adecuados, una dieta equilibrada, acorde con las necesidades del metabolismo basal y el gasto energético del niño. En este sentido, en los niños menores de 7 años se recomienda suprimir paulatinamente la ingesta de alimentos con exceso de contenido energético, ricos en grasas e hidratos de carbono, fomentando el consumo de alimentos con bajo contenido energético como las verduras y las frutas. Asimismo, es necesario insistir en la realización de 4 comidas diarias, evitando el picoteo entre horas. En etapas posteriores de la vida, cuando tras la fase de reeducación alimentaria no se ha conseguido una estabilización ponderal adecuada, podemos restringir el aporte calórico, sin verse afectados otros nutrientes esenciales (vitaminas y oligoelementos). En este tipo de dietas, se recomienda incluir fibra adicional para reducir la densidad calórica de la dieta, promover la saciedad, retrasar el vaciamiento gástrico y favorecer el tránsito intestinal.

Tras la fase inicial de estabilización-pérdida ponderal, de unos 2-3 meses, debemos instaurar una terapia de mantenimiento que evite recaídas. Durante este período, que se debe extender al menos un año, se tenderá a un aporte energético normocalórico adecuado a la edad del paciente, reforzando los hábitos nutricionales consistentes en evitar aportes energéticos extras. Además, se consolidarán estilos de vida que favorezcan el mantenimiento ponderal: ejercicio físico regular, evitando el sedentarismo y controlando la televisión, el ordenador y los videojuegos. A todo ello, habrá que sumar un soporte psicoafectivo adecuado.

d) **TERAPIA MÉDICA**

El tratamiento médico no es la primera opción en el tratamiento de la obesidad en la infancia y, generalmente, se reserva para casos de obesidad mórbida con complicaciones metabólicas que no hayan respondido a las pautas higiénico-dietéticas habituales. En cualquier caso, el uso de este tipo de fármacos, debe formar parte de un tratamiento integral con dieta, ejercicio y terapia conductual.

Los fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad en adultos no lo están en la infancia. En efecto, la *sibutramina*, no debe emplearse en niños y jóvenes menores de 18 años (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios); el *orlistat* no ha sido aceptado por la EMEA (“*European Medicines Agency*”) para ninguna indicación en niños, mientras que la FDA (“*Food and Drug Administration*”) estipula que podría emplearse en niños entre 12 y 16 años; el *rimonabant* no está indicado por la EMEA en menores de 18 años. Finalmente, la *metformina* puede emplearse con la intención de disminuir el componente hiperinsulinémico.

La mayoría de autores considera que los adolescentes obesos con IR, intolerancia a hidratos de carbono o diabetes mellitus tipo 2, hiperandrogenismo ovárico, esteatohepatitis no alcohólica, podrían ser candidatos al tratamiento médico, sugiriendo la utilización de metformina, ya que presenta menos efectos secundarios, existe mayor experiencia y, se ha mostrado eficaz en la prevención del desarrollo de diabetes tipo 2 (159); de hecho, numerosos estudios han demostrado la eficacia en la mejoría de los parámetros metabólicos, como son la disminución del peso corporal y de la circunferencia abdominal, los niveles de glucosa e insulina en ayunas, así como de triglicéridos. La metformina es un antihiperglucemiante englobado dentro del grupo de las biguanidas, que actúa reduciendo la producción hepática de glucosa, disminuyendo su absorción intestinal y aumentando su utilización por los tejidos extrapancreáticos. Además, presenta efectos favorables sobre el perfil lipídico. Entre los efectos secundarios destacan las molestias gastrointestinales, fundamentalmente flatulencias, que suelen disminuir con el tiempo y, más infrecuentes: acidosis láctica, reacciones cutáneas y disminución de la absorción de vitamina B12.

Respecto a la dislipemia en la infancia y adolescencia, el objetivo del tratamiento es la prevención primaria, con especial interés por la prevención de la adquisición de otros factores de riesgo. El tratamiento de ésta se basa en el control del peso mediante los cambios dietéticos y en el estilo de vida con un incremento del ejercicio. Esto hay que intentarlo por lo menos durante 6 meses. No se recomienda tratamiento farmacológico por debajo de los 10 años y sólo cuando el LDL-c sea superior a 190 mg/dl. Las medicaciones aprobadas para su uso en niños son las resinas quelantes de ácidos biliares, los inhibidores de la HMGCO-A reductasa (estatinas) y los inhibidores de la absorción del colesterol (ezetimiba).

E. EJERCICIO FÍSICO Y NUTRICIÓN

La relación positiva entre ejercicio físico y salud está sobradamente demostrada (160). En los países desarrollados, el ejercicio y la forma física ocupan el segundo lugar en la lista de prioridades con la promoción de la salud, después de la nutrición/alimentación, pero por delante de la lucha contra el tabaco y las drogas.

I. **Requerimientos del niño y del adolescente deportista**

Los requerimientos nutricionales estarán en función de la velocidad de crecimiento, de la composición corporal y de la actividad física que en cada momento presente el individuo (161,109). Este último componente, que influirá de una forma decisiva en las necesidades de energía y nutrientes, es extremadamente variable, según la intensidad del ejercicio realizado así como de la edad.

a) **Energía**

Los requerimientos de energía del niño y del adolescente pueden ser bastante variables, ya que dependerán del tipo de actividad física o deporte que desarrollen, así como de su intensidad y duración.

La FAO/OMS (162) ha establecido una serie de recomendaciones para estimar las necesidades de energía en los diferentes grupos de población. Las ecuaciones propuestas para el cálculo de la tasa metabólica basal (TMB) en niños y adolescentes se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Ecuaciones propuestas por la FAO/OMS para la estimación de la tasa metabólica basal. P= Peso corporal (Kg).

| | Edad (años) | TMB (Kcal/24h) |
|---------|--------------------|-------------------------|
| Mujeres | 3-10 años | $(22,5 \times P) + 499$ |
| “ | 10-18 años | $(12,2 \times P) + 746$ |
| Varones | 3-10 años | $(22,7 \times P) + 495$ |
| “ | 10-18 años | $(17,5 \times P) + 651$ |

El gasto energético total (GET) se estima como el producto de la TMB por un coeficiente que estará en función del sexo y del grado de actividad física (tabla 4). La FAO/OMS (162) considera tres categorías de actividad física (tabla 5).

Tabla 4. Coeficientes para el cálculo del gasto energético total en función del grado de actividad física (FAO/OMS).

| Grado de actividad física | | | |
|---------------------------|--------|----------|-------|
| | Ligera | Moderada | Grave |
| Mujeres | 1,55 | 1,78 | 2,10 |
| Varones | 1,46 | 1,64 | 1,82 |

Tabla 5. Categorías de actividad física propuestas por la FAO/OMS.

| Grados | Ejemplos |
|-----------------|--|
| Ligera | Dormir, reposar, estar sentado o de pie, pasear, trabajos ligeros del hogar, estudiar, conducir, jugar a las cartas. |
| Moderada | Pasear a 5 Km/h, trabajos pesados del hogar, golf, cuidado de los niños, tareas agrícolas mecanizadas. |
| Grave | Tareas agrícolas no mecanizadas, montaña, escalada, fútbol, tenis, baile, esquí. |

Estas recomendaciones pueden ser válidas para niños y adolescentes que realizan actividad física en centros de educación, juegos y deportes recreativos, ya que solo constituyen unos valores medios de referencia. Sin embargo, en individuos que practican deportes de forma periódica e intensa y, sobre todo, deportes de competición, en los que, como ya se ha explicado, pueden realizarse hasta dos o tres sesiones de entrenamiento al día, la situación es distinta y requiere una atención especial para determinar las necesidades de energía. La estimación del GET debe llevarse a cabo de una forma más precisa y personalizada, como puede ser mediante técnicas de calorimetría indirecta, que además permiten estimar la contribución de los tres macronutrientes a los requerimientos energéticos del organismo (163).

b) Lípidos

La contribución de los lípidos a las necesidades energéticas de un individuo, tanto en reposo como durante la realización de cualquier actividad física, ha podido establecerse mediante la determinación del cociente respiratorio por calorimetría indirecta. En una dieta equilibrada, el 25-30% de la energía debe ser aportada en forma de grasa (164).

En los lugares donde la dieta es rica en ácidos grasos monoinsaturados, como los países mediterráneos, donde existe un elevado consumo de aceite de oliva, los lípidos pueden llegar a aportar hasta el 35% de la energía total de la dieta (165), pero siempre que la proporción entre ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados sea de 30:50:20, respectivamente.

c) **Proteínas**

Las recomendaciones dietéticas de proteínas en niños y adolescentes que realizan una actividad física moderada, considerada como habitual para estas edades, serán aquellas que proporcionen entre el 12 y el 15% de cantidad energética total o bien 1,0-1,5 g/Kg de peso corporal/día de proteínas. En el caso de niños y adolescentes que practican deporte de forma regular o de competición, parece más aconsejable recomendar en la dieta cantidades de proteínas de 1,5-1,8 g/kg/día, puesto que se ha demostrado que durante el ejercicio aumenta la oxidación de ciertos aminoácidos, como la leucina (166).

Cantidades superiores a éstas no son aconsejables y, en cualquier caso, nunca deben sobrepasar los 2 g/kg/día (7,9,10), no sólo por no existir pruebas de que un exceso de proteínas aporte mayor energía o evite la fase catabólica relacionada con el ejercicio, sino también por las adversas consecuencias que las dietas hiperproteicas tienen sobre la salud, como alteraciones renales y hepáticas (167), además de que por su riqueza en fosfatos y por estimular la gluconeogénesis pueden producir pérdida de masa ósea.

d) **Hidratos de Carbono**

Las dietas pobres en hidratos de carbono, además de agotar los depósitos de glucógeno y conducir a la fatiga, producen cetosis por una utilización inadecuada de las grasas. Por el contrario, las dietas ricas en glúcidos pueden incrementar al doble el glucógeno muscular y, por tanto, aumentar la duración del esfuerzo y su rendimiento (167).

Los hidratos de carbono no digestibles, o fibra alimentaria, aún cuando no aportan energía, deben estar en cantidades adecuadas en la dieta, por sus efectos en los procesos de digestión y absorción. Las cantidades recomendadas son 25-30 g/día. Por un lado, deben ser aportados por la dieta en cantidad suficiente, pues estimulan el peristaltismo y regulan el tránsito intestinal, por otro lado, no deben ingerirse en exceso, pues ocasionan sensación de saciedad y producir distensión del tubo digestivo, lo que puede llevar a una reducción de la ingesta de energía o de nutrientes esenciales (163).

e) **Vitaminas**

Las recomendaciones para la mayoría de las vitaminas establecidas para la población española (168) son aplicables a niños y adolescentes que realizan actividades físicas y solo aquellas vitaminas cuyas recomendaciones se han establecido en función de la cantidad total de energía ingerida (tiamina; 0,4 mg/1000 Kcal; riboflavina: 0,6 mg/1000 Kcal; niacina 6,6 mg/1000 Kcal) deberá aumentarse cuando las demandas de energía se vean incrementadas por la actividad física.

Es aconsejable extremar la cautela sobre las recomendaciones de suplementos de antioxidantes, como las vitaminas C y E, por la limitada información disponible actual sobre la bioquímica de los radicales libres (164).

f) **Minerales**

En el caso de adolescentes que realizan una actividad física normal en etapas de crecimiento, los conceptos anteriormente descritos en relación con las recomendaciones de vitaminas son también aplicables a las cantidades aconsejadas de electrolitos y oligoelementos, siempre que la dieta ingerida sea equilibrada y variada (168).

Se debe prestar especial atención a los contenidos de algunos elementos minerales de la dieta, como el hierro y el calcio. Se han descrito estados de anemia en jóvenes deportistas, sobre todo en el caso de adolescentes femeninas que ingieren dietas restringidas en energía o con baja densidad de hierro. Por otro lado, la actividad física aumenta la masa ósea y su contenido mineral, lo que implica que la práctica deportiva ocasiona mayores demandas de calcio. Las recomendaciones de calcio en individuos que realizan deportes de competición son de 1200-1500 mg/día (164,165). Los valores más elevados deberán considerarse especialmente en las etapas de crecimiento, con un tejido esquelético en desarrollo y también con elevadas pérdidas en el sudor (300-500 mg/día).

g) **Agua**

El riesgo de sufrir una deshidratación es mayor durante las etapas de crecimiento, dado que el sistema nervioso, responsable de la regulación de la temperatura corporal, no está suficientemente desarrollado. Existe una gran variabilidad en las necesidades de agua en relación con los diferentes tipos de deporte, así como con la temperatura y humedad ambientales. Por ello, el Comité de expertos del NRC (169) recomienda que el consumo de líquidos se base sobre la propia ingesta energética del individuo. Así, en los niños las recomendaciones son de 1-15 ml/Kcal, teniendo en cuenta los factores que puedan aumentar las necesidades.

2. Aspectos positivos y negativos del ejercicio físico

La actividad física produce efectos beneficiosos sobre la salud; sin embargo, el ejercicio físico intenso y el deporte de competición se desaconsejan durante la adolescencia y en cualquier otra edad cuando producen agotamiento o fatiga extrema.

Es importante destacar los efectos favorables de la actividad física en la obesidad, pues conduce a una supresión del apetito, que contribuye al retraso del acúmulo energético bajo la forma de tejido adiposo, así como al aumento del gasto energético. La actividad física desempeña un papel modulador sobre la ingestión alimentaria y la termogénesis. La insulina y el ejercicio físico son los estimuladores fisiológicos más relevantes en el transporte de glucosa en el músculo esquelético, y la actividad física potencia el efecto de la insulina en la fosforilación del Ir-2 (receptor de la insulina 2), como consecuencia de la actividad de la enzima fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), determinando un aumento de la sensibilidad a la insulina y mejorando la captación de la glucosa en el músculo por mediación de la insulina (171).

Hasta el momento, pocos estudios inciden en la explicación de la relación entre ejercicio y las vías hipotalámicas que regulan la homeostasis energética (172). Se ha demostrado que el ejercicio físico aumenta la acción de la leptina y de la insulina en el hipotálamo a través de la vía hipotalámica PI3K y eso favorece la reducción de la ingesta alimentaria. Posiblemente, este efecto supresor sobre el apetito se lleve a cabo por la producción de señales metabólicas, hormonales y neuronales que informan al cerebro de que el cuerpo se está ejercitando. Entre estos factores se encuentra la interleucina-6 (IL-6) producida por el músculo en actividad y en el cerebro durante el ejercicio. La IL-6 junto con la señalización de la melanocortina, aumenta la expresión del factor liberador de corticotropina (CRF) en el núcleo paraventricular (PVN) y posiblemente en el núcleo dorsomedial. Además numerosos estudios demuestran los efectos del ejercicio sobre otras funciones cerebrales que también utilizan neurotransmisores y factores tróficos para controlar la homeostasis energética. Éstos incluyen el CRF, la norepinefrina, la serotonina, el ácido γ -aminobutírico (GABA) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Los aspectos negativos están relacionados con la frecuencia de aparición de lesiones. El daño tisular puede suponer la destrucción de la membrana celular con efectos no sólo en el músculo, sino en otros territorios como el hígado e incluso el tejido óseo. Las causas que desencadenan estos aspectos negativos no están claras, pero cada vez existen más indicios de que se asocian con la formación de radicales libres (170).

II. HIPÓTESIS:

El estado nutricional y el grado de actividad física pueden determinar cambios en la composición corporal (masa grasa, muscular y ósea), que podrían determinar diferentes patrones en el desarrollo de la pubertad. Junto a ello, los niveles séricos de leptina y su receptor soluble (sOB-R), adiponectina y ghrelina (total y acilada), estarían influenciados por el estado nutricional durante el desarrollo de la pubertad y podrían estar involucrados en su evolución.

III. OBJETIVOS:

1. Estudiar la influencia de la progresión de la pubertad, el estado nutricional y el grado de actividad física, en dos grupos de sujetos: niñas obesas y bailarinas de ballet clásico.
2. Valorar en ellos los cambios auxológicos y antropométricos, las modificaciones en la composición corporal total y la distribución regional de la masa grasa, masa muscular y masa ósea que presentan ambos grupos durante la pubertad, así como la influencia de las pérdidas o ganancias ponderales mantenidas y su relación con determinada actividad física.
3. Analizar en ambos grupos durante la pubertad, los diferentes factores hormonales relacionados con el tejido adiposo y el consumo energético, así como sus modificaciones en relación a los cambios ponderales y el grado de actividad física.
4. Investigar la influencia tras realizar de manera rigurosa un asesoramiento nutricional, apoyo dietético y cambios en los hábitos conductuales en el grupo de niñas obesas el perfil metabólico y la composición corporal, así como la dieta seguida por el grupo de bailarinas de ballet clásico y ajustarla adecuadamente a las necesidades de su desarrollo puberal y entrenamiento.

IV. METODOLOGÍA:

A. SUJETOS:

El estudio incluye 22 bailarinas de ballet clásico pertenecientes al Real Conservatorio Superior de Danza de Madrid, con un entrenamiento superior a 10 horas de ejercicio físico a la semana y 24 niñas con obesidad exógena ($IMC > +2$ DE, para la edad y sexo, con actividad sedentaria) procedentes del Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid. Todos los sujetos de ambos grupos se encontraban en estadio puberal II de Tanner (inicio de botón mamario) al comienzo del estudio (173).

Así mismo, se incluyeron 30 niñas sanas como grupo control con un $IMC \pm 1$ DE para la edad y sexo que realizaban una actividad física menor de 3 horas a la semana distribuidos en cada estadio de la pubertad, procedentes, asimismo, del Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.

Además, todas las niñas de los tres grupos pertenecían a la misma área geográfica y al mismo grupo social y eran de raza caucásica. Las niñas que participaron en el estudio lo hicieron de forma voluntaria y con el consentimiento informado preceptivo firmado por sus padres o tutores legales. Ninguna niña padecía enfermedad crónica conocida ni tomaba medicación alguna que pudiera afectar a la composición corporal y la evolución de la pubertad. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

B. MÉTODOS:

Desarrollo de un estudio longitudinal, prospectivo, con un periodo total de seguimiento de 36 meses. El grupo de bailarinas de ballet clásico se evaluó con una frecuencia semestral desde el inicio del estudio, y el grupo de adolescentes obesas con una frecuencia mensual. En el grupo de bailarinas de ballet clásico se realizó de forma anual una encuesta dietética para un estudio pormenorizado de la energía, macronutrientes y micronutrientes consumidos, para posteriormente realizar un asesoramiento nutricional. En el grupo de adolescentes obesas con pérdida ponderal, se practicó en cada estadio puberal, una sobrecarga oral de glucosa para la determinación de glucosa, insulina, ghrelina total y acilada. El asesoramiento en este grupo estaba dirigido a promover una pérdida ponderal.

El grupo de adolescentes obesas se clasificó según la pérdida ponderal durante el seguimiento en:

- Grupo global de niñas obesas = **GG**.
- Grupo con pérdida ponderal mantenida ≥ 1 DE = **GP**.
- Grupo con pérdida ponderal inferior a 1 DE o sin pérdida ponderal = **GNP**.

Para el análisis de los datos utilizamos únicamente el grupo con pérdida ponderal mantenida (GP).

I. Parámetros Clínicos:

- a) Historia Clínica: En todos los grupos se recogieron datos relativos a:
- a. Edad cronológica (EC) expresada en forma decimal.
 - b. Existencia de procesos intercurrentes entre las visitas.
 - c. Presencia o no de la menarquia y edad de aparición de la misma.

En el grupo de bailarinas de ballet clásico se recogió una encuesta de actividad física a la semana.

b) Evaluación auxológica, nutricional y antropométrica:

El estado nutricional fue evaluado mediante la medición de parámetros antropométricos. Todas las mediciones antropométricas se expresaron en media \pm DE ó Z (valor Z ó “score Standard deviation” \pm D.E (desviación estándar), para la edad y sexo según la población de referencia española utilizando las tablas de crecimiento de *Hernández et al* (6).

El peso (Kg) se midió en una balanza electrónica Seca® con una sensibilidad de 0,1 Kg. La talla (cm) se determinó en bipedestación, por la misma persona en todos los casos, usando un estadiómetro (Holtain® Ltd. Crymych, UK). El índice de masa corporal (IMC) se calculó mediante el cociente del peso (Kg) dividido por la talla al cuadrado (m^2).

Para valorar la afectación del crecimiento estatural en los diferentes grupos estudiados, se calculó la velocidad de crecimiento anual (cm/año), así como la talla diana en DE [Talla diana = (Talla madre + Talla padre-13/2)], y la diferencia entre la talla diana y la talla (DE) a lo largo del seguimiento.

En el grupo de bailarinas de ballet clásico, en cada una de las evaluaciones semestrales se realizó un estudio antropométrico que incluía una serie de mediciones (dos diámetros, dos perímetros y siete pliegues). El protocolo usado para la medición, siguió los estándares establecidos por la Sociedad Internacional para Avances en Cineantropometría (ISAK) y fueron realizados por un antropometrista certificado con nivel II con material debidamente calibrado (174).

El plicómetro para medir los pliegues cutáneos, así como la cinta antropométrica y el paquímetro para medir los diámetros óseos eran de la marca “Holtain”.

Los *diámetros óseos* registrados fueron:

- Diámetro Bicondíleo del Fémur: distancia máxima entre el cóndilo medial y lateral del fémur. El sujeto estaba sentado, con una flexión de rodilla de 90°. Las ramas del calibre apuntaban hacia abajo en la bisectriz del ángulo recto formado por la rodilla.
- Diámetro Biepicondíleo del Húmero: distancia entre el epicóndilo y la epitróclea del húmero. El sujeto tenía el brazo en supinación con una flexión de codo de 90°. Las ramas del calibre apuntaban hacia arriba en la bisectriz del ángulo formado por el codo.

Los *perímetros* fueron:

- Perímetro de Pierna: máximo contorno de la pierna. El sujeto estaba de pie, con el peso repartido entre ambas piernas.
- Perímetro Brazo Contraído: contorno máximo del brazo contraído. El sujeto colocaba el brazo en abducción y en la horizontal. El antebrazo estaba en supinación y con una flexión de codo de 45°.

Los *pliegues cutáneos* medidos fueron:

- Pliegue Tríceps: tomado a nivel del punto medio acromio-radial, en la parte posterior del brazo, en vertical y paralelo al eje longitudinal del brazo.
- Pliegue Subescapular: tomado a dos centímetros del ángulo inferior de la escápula, en dirección oblicua, hacia abajo y hacia fuera, formando un ángulo de 45° con la horizontal.
- Pliegue Ileocrestal: tomado encima de la cresta ilíaca, en la línea medio axilar, formando un ángulo aproximado de 45° con la horizontal.

- Pliegue Supraespinal: tomado en la intersección formada por la línea del borde superior del fíleon y una línea imaginaria que fuera desde la espina ilíaca antero-superior derecha hasta el borde axilar anterior. El pliegue sigue línea natural del pliegue medialmente hacia abajo, formando un ángulo aproximado de 45° con la horizontal. En la mayoría de los casos este punto solía estar entre unos 4-5 cm por encima de la espina iliaca antero-superior.
- Pliegue Abdominal: tomado lateralmente a la derecha, junto a la cicatriz umbilical en su punto medio. El pliegue es vertical y paralelo al eje longitudinal del cuerpo.
- Pliegue Muslo Anterior: tomado en el punto medio de la línea que une el pliegue inguinal y el borde proximal de la rótula, en la cara anterior del muslo. El pliegue es longitudinal y corría a lo largo del eje mayor del fémur. El sujeto está sentado con la pierna extendida y el cuádriceps esté relajado.
- Pliegue Pierna Medial. tomado a nivel de la zona donde el perímetro de la pierna es máximo, en su cara medial. Es un pliegue vertical y corre paralelo al eje longitudinal de la pierna. Para realizar la medición el sujeto estaba sentado con la rodilla flexionada en ángulo recto y la pierna completamente relajada.

En las niñas obesas se determinó el perímetro de cintura (CIN). Este perímetro se obtuvo con la paciente en bipedestación y se midió en el punto medio entre el borde caudal de la última costilla y la cresta ilíaca a nivel del ombligo con la cinta en plano horizontal. La unidad de medida empleada fue el centímetro. Se expresó en DE y los datos fueron comparados con los datos publicados en población de adolescentes del estudio de *Moreno LA et al (175)*.

En el grupo de bailarinas de ballet clásico, además se determinó la composición de la dieta en cuatro ocasiones (una vez al año) mediante el rellenado supervisado por los padres de una encuesta de registro de todos los alimentos ingeridos durante cinco días (4 laborables y un festivo). La valoración de la dieta se analizó con el software *Nutritionist IV Diet Analysis* (First Data Bank, San Bruno, CA,USA) incorporando a la base de datos una gran variedad de alimentos españoles, ya que se trata de un software abierto.

Se determinó la energía diaria aportada en forma de kilocalorías, el porcentaje de esa energía en forma de hidratos de carbono, grasas, y proteínas (distribución energética de la dieta), así como la distribución de la energía en las diferentes comidas. Asimismo, se estimó la ingesta diaria de colesterol total, de fibra, de minerales (calcio, fósforo, hierro, cinc y magnesio), de vitaminas hidrosolubles (B₁, B₂, B₃, B₆, B₁₂, C y ácido fólico) y liposolubles (A, D y E), éstas se expresaron en ingesta absoluta y en porcentaje de aporte sobre lo recomendado (Dietary Referente Intake, RDI) establecidas por el organismo Food and Nutrition Board (FNB) (**169,176,177**). Después de cada valoración los padres recibieron un informe detallado con la composición de la dieta que incluía unas pautas individuales para su mejora.

Se estimó el gasto energético (GEE) a través de la fórmula propuesta para mujeres de entre 9 y 18 años (**178** FNB, 2006), para lo cual se cuantificó la actividad física desarrollada con el fin de estimar el factor de actividad (PA) incluido en la misma. Se llevó a cabo un registro pormenorizado en fracciones de quince minutos de todas las actividades diarias desarrolladas durante los mismos cinco días que se valoró la dieta en las cuatro determinaciones .

GEE (kcal/día) =

$$135.3 - (30.8 \times \text{edad [años]}) + \text{PA} \times [(10 \times \text{peso [kg]} + (934 \times \text{altura [m]})) + 25]$$

La intervención terapéutica establecida en adolescentes obesas estaba basada en tres componentes:

- Tratamiento conductual: consistente en adquisición de habilidades para conseguir la modificación de conducta, basadas en el condicionamiento clásico, en el análisis del refuerzo y en la terapia cognitiva dirigida a la identificación y control de los pensamientos negativos automáticos.
- Ejercicio físico: consistente en la realización cotidiana de una hora de juego o ejercicio aeróbico de intensidad creciente.
- Reorganización alimentaria: empleando una dieta normocalórica adecuada en composición y distribución a las características de cada paciente.

c) Registro de la tensión arterial en el grupo de adolescentes con obesidad:

Se realizaron tres mediciones consecutivas con un tensiómetro digital (Critikon®, Dinamap™ Vital Sign Monitor 8100) en sedestación para la determinación de la tensión arterial sistólica y diastólica. La unidad de medida empleada fue el milímetro de mercurio (mmHg). Se compararon según las tablas de referencia de Task Force (148).

d) Estadio puberal y maduración ósea:

En ambos grupos se determinó el estadio de desarrollo mamario, según los criterios de Tanner para evaluar el grado de desarrollo puberal (173), clasificando a las participantes en tres grupos:

Grupo 1: Estadio puberal II de Tanner (inicio de pubertad).

Grupo 2: Estadio puberal III de Tanner (pubertad media).

Grupo 3: Estadio puberal V de Tanner (pubertad tardía).

Las pacientes que se encontraban en el estadio IV de Tanner no se incluyeron en análisis de los datos debido al reducido número de sujetos.

Asimismo, se determinó la maduración ósea mediante la realización de una radiografía de mano-muñeca izquierda, comparándola con el atlas según el método de Greulich and Pyle (178).

e) Otros hallazgos de exploración física: Acantosis nigricans como marcador de insulinoresistencia.

2. Parámetros bioquímicos:

a) Con una frecuencia semestral se determinaron:

- Hemograma.
- Bioquímica básica: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, protrombina, GOT, GPT, LDH, bilirrubina total, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, sodio, potasio, cloro, hierro y ferritina.
- Insulina plasmática: se cuantificaron las concentraciones séricas de insulina en ayunas, mediante RIA (Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron del 5.4 % y 7.3 % respectivamente.

- Lipidograma y apolipoproteínas: colesterol total y fracciones del colesterol (LDL, VLDL, HDL), triglicéridos, apoA y apoB.
- Función tiroidea (T4L,TSH).
- Sobrecarga oral de glucosa con 1,75 gr/Kg o 75 gramos de hidratos de Carbono para glucosa, insulina, ghrelina total y acilada. Se practicó en las pacientes obesas al inicio del estudio y en cada estadio de la pubertad.

Las muestras de sangre se obtuvieron tras ayuno nocturno y se recogieron en tubo seco. Tras su decantación a temperatura ambiente, se centrifugaron a 4°C durante 10 minutos, almacenando el suero a -80° C hasta su uso para determinar las concentraciones de leptina, receptor soluble de leptina, adiponectina, ghrelina total y acilada. Todas estas determinaciones hormonales fueron realizadas por la doctoranda en el Laboratorio de Investigación del Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

- *Leptina*: la concentración sérica de leptina se determinó mediante radioinmunoensayo (LINCO Research, Inc., St Charles, MO,USA), empleando un anticuerpo monoclonal específico frente a leptina humana y 125-I-Leptina como trazador. La sensibilidad del ensayo fue de 0,5 ng/ml y la especificidad del 100%. Los coeficientes de variación intra- e interensayo fueron 4,8% y 4,5%, respectivamente.
- *Receptor soluble de leptina (sOB-R)*: los niveles circulantes de sOB-R se determinaron mediante enzimoimmunoensayo (BioVendor Laboratory Medicine, Inc., Brno, Czech Republic), empleando por duplicado un anticuerpo monoclonal. La sensibilidad del ensayo fue de 0,4 ng/ml. Los coeficientes de variación intra- e interensayo fueron 8,4% y 6,7%, respectivamente.
- *Ghrelina total (GT)*: los niveles séricos de GT se determinaron mediante radioinmunoensayo (LINCO Research, Inc, St Charles, MO, USA), empleando un anticuerpo monoclonal específico frente a ghrelina y 125-I como trazador. La sensibilidad del ensayo fue de 93 pg/ml. Los coeficientes de variación intra- e interensayo fueron 6,4% y 16%, respectivamente.

- *Ghrelin* *acilada* (GA): los niveles circulantes de GA se determinaron mediante radioinmunoensayo (LINCO Research, Inc, St Charles, MO, USA), empleando un anticuerpo monoclonal específico frente a ghrelin acilado y 125 I-Ghrelin como trazador. La sensibilidad del ensayo fue de 7,8 pg/ml. Los coeficientes de variación intra- e interensayo fueron 7,4% y 13,4%, respectivamente.
- *Adiponectina*: los niveles séricos de adiponectina se determinaron mediante radioinmunoensayo (LINCO Research, Inc, St Charles, MO, USA), empleando un anticuerpo monoclonal multiespecie frente a adiponectina desarrollado en conejo, y 125-I-Adiponectina murina como trazador. La sensibilidad del ensayo fue de 1 µg/ml. Los CV intra- e interensayo fueron 3,8 y 9,8%, respectivamente.

b) Transformación de algunos parámetros hormonales y bioquímicos:

- *Índice de ghrelin* (Índice GA/GD): se calculó como el cociente entre el porcentaje de las concentraciones séricas de ghrelin acilada (GA) (pg/ml) respecto al porcentaje de las concentraciones de ghrelin desacilada calculada (GD) (pg/ml).
- *Ghrelin desacilada (calculada)* (GD): se calculó mediante la diferencia entre la ghrelin total de la ghrelin acilada (86).
- *Cociente leptina/sOB-R*: se calculó como el cociente entre los niveles séricos de leptina (ng/ml) y sOB-R (ng/ml).

c) Análisis y clasificación de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en las pacientes obesas:

Se realizó una SOG en las pacientes obesas con pérdida ponderal en cada estadio de la pubertad y se utilizaron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) del 2004 (146), que considera:

- Alteración de la glucemia en ayunas (AGA): glucemia en ayunas entre 100 y 124 mg/dl.
- Alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG): glucosa a las 2 horas de SOG entre 140 -199 mg/dl.
- Diabetes: glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl ó a las 2 h de SOG ≥ 200 mg/dl.

**d) Valoración del grado de insulinoresistencia/
insulinosenbilidad en las pacientes obesas:**

- La concentración plasmática de insulina:

Utilizamos como punto de corte para definir hiperinsulinemia en pubertad, valores de 15 $\mu\text{U/ml}$, que corresponde al percentil 90 según datos publicados en un reciente estudio español en población pediátrica **(140)**.

- El índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment): se calculó mediante la fórmula: $[\text{HOMA} = \text{Insulina ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glucosa en ayunas } (\text{mmol/l}) / 22,5]$.

Utilizamos un valor $\text{HOMA} > 3$ como punto de corte para establecer insulinoresistencia en nuestras pacientes puberales, de acuerdo a lo publicado en la literatura según datos en población española **(140)**.

- El índice QUICKI (quantitative insulin sensitivity index): Se calculó con la siguiente fórmula matemática:

$$1/[\log(\text{insulina b}) + \log(\text{glucosa b})].$$

Utilizamos como punto de corte el p90 de esta variable que es 1,1 según los datos publicados en un estudio español **(140)**.

- El índice insulinogénico:

$\Delta \text{ insulina } 30 \text{ min} / \Delta \text{ glucemia } 30 \text{ min}.$

- Índice glucemia/insulina:

$\text{Glucemia plasmática } (\text{mg/dl}) / \text{Insulina plasmática } (\mu\text{U/ml}).$

Los datos de estos dos últimos índices se compararon con los valores de normalidad de adolescentes publicados previamente **(183)**.

- A todas las pacientes obesas se realizó al inicio del estudio una recogida de orina durante 24 horas para la determinación de cortisol libre urinario, para descartar un hipercortisolismo.

3. **Criterios de Síndrome metabólico en obesas:** Utilizamos los criterios de Cook modificados para niños y adolescentes (130):

Estos consideran que existe Síndrome Metabólico cuando se cumplen ≥ 3 de los siguientes criterios:

- 1- $IMC \geq 2$ DE (p 97) (*Hernández y cols, 1988 ;6*).
- 2- TA sistólica y/o diastólica \geq p 95 (*Task Force, Pediatrics 2004 ; 148*).
- 3- TG ≥ 110 mg/dl (*NCEP-ATP III. Jama 2001 ; 285 :2486-249 ; 179*).
- 4- HDL-c ≤ 40 mg/dl (*NCEP-ATP III. Jama 2001 ; 285 :2486-2497 ; 179*).
- 5- Uno de estos dos criterios: (*ADA, 2004; 146*)
 - a- Alteración de la glucosa en ayunas (AGA): GLU ay: ≥ 100 mg/dl.
 - b- Alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG): GLU 120 minutos SOG: ≥ 140 mg/dl.

4. **Ecografía abdominal**

Se realizó en el grupo de adolescentes obesas al inicio del estudio y con una frecuencia anual en aquellas que presentaban signos de esteatosis hepática.

5. **Composición corporal:**

Se cuantificó la masa ósea, la masa grasa y la masa libre de grasa de todo el organismo, y su distribución en diferentes regiones anatómicas, mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA ,Hologic QRD 4500; Hologic Waltham, MA), en colaboración con el servicio de Endocrinología del Hospital Doce de Octubre dirigido por el Prof. Hawkins. La masa libre de grasa está constituida principalmente por tejido muscular, por lo cual nos sirve como medida de la masa muscular corporal. El coeficiente de variación in vivo fue menor del 1% en todas las localizaciones analizadas.

a) Masa ósea:

El contenido mineral óseo (CMO, gr.) y la densidad mineral ósea, determinada como el cociente CMO/área proyectada de la región escaneada, (DMO, gr/ cm²) fueron analizados en las siguientes regiones del esqueleto óseo:

- Vértebras de la columna lumbar: desde L1 hasta L4.
- Cadera: región femoral total, cuello femoral, trocánter, región intertrocantérea y triángulo de Ward.
- Corporal total.
- Extremidad superior e inferior derecha e izquierda.

Para obtener una mejor evaluación de la mineralización ósea a nivel de columna lumbar se calculó la densidad mineral ósea volumétrica (vBMD, gramos por cm³) utilizando la fórmula de Carter (41):

- $vBMD \text{ (gr/cm}^3\text{)} = CMO/volumen \text{ vertebral.}$
- $Volumen \text{ vertebral} = (\text{área escaneada})^{3/2}$

b) Masa grasa:

Se cuantificó la grasa (Kg) total del organismo, el porcentaje de grasa corporal total y la grasa en las siguientes regiones corporales: tronco, extremidades superiores e inferiores. Para evaluar las diferencias en la distribución central (a nivel de tronco) o periférica (en extremidades) del tejido graso se analizó el porcentaje regional del mismo calculando:

* Porcentaje de grasa a nivel de tronco (%):

$$PGT = (\text{grasa de tronco} / \text{grasa total}) \times 100$$

* Porcentaje de grasa a nivel de extremidades (%):

$$PGE = (\text{grasa de extremidades superiores} + \text{inferiores}) / \text{grasa total} \times 100$$

* Ratio grasa de tronco/grasa de extremidades

$$RTEG = \text{porcentaje de grasa de tronco} / \text{porcentaje de grasa de extremidades.}$$

c) Masa muscular:

Se determinó la masa muscular (Kg.) corporal total y en las mismas regiones anatómicas que para la masa grasa, calculando también el porcentaje de distribución regional:

* Porcentaje de músculo a nivel de tronco (%):

$$PMT = (\text{músculo de tronco} / \text{músculo total}) \times 100$$

* Porcentaje de músculo a nivel de extremidades (%):

$$PME = (\text{músculo de extremidades superiores} + \text{inferiores}) / \text{músculo total} \times 100$$

* Ratio músculo de tronco/ músculo de extremidades

$$RTEM = \text{porcentaje de músculo de tronco} / \text{porcentaje de músculo de extremidades.}$$

C. ESTADÍSTICA

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando la versión 15.0 del software SPSS® para entorno Windows (MapInfo Corporation, Troy, NY, USA). Los niveles de los diferentes parámetros estudiados se expresan como media aritmética \pm desviación estándar (DE) ó score de desviación estándar (Z) \pm DE para aquellos parámetros normalizados respecto a valores poblacionales. En todos los casos se estableció como nivel de significación igual a $p < 0,05$. De todas las variables del estudio se calcularon los siguientes estadísticos descriptivos para su análisis posterior: media aritmética, desviación típica y valores máximo y mínimo. Se comprobó la bondad del ajuste a una distribución de Gauss, de cada parámetro, aplicando el test de Kolmogorov-Smirnov. En caso de variables paramétricas, las comparaciones entre las medias de dos grupos se realizaron mediante la prueba de la “t de Student” para muestras independientes.

Cuando las comparaciones se establecieron entre las medias de más de dos grupos, el método empleado fue el análisis de la varianza (ANOVA) para un factor, precedido de la comprobación de la homogeneidad de las mismas entre los grupos. En los casos en los que no se podía rechazar la hipótesis de igualdad de varianzas, se realizaron las comparaciones *post-hoc* mediante la prueba de Bonferroni. En aquellos otros casos en los que se rechazaba la hipótesis de homogeneidad de varianzas entre grupos, las comparaciones se hicieron mediante el test de Welch, seguido del contraste *post-hoc* de Games-Howell. Cuando fue necesario aplicar pruebas no paramétricas se utilizaron los test de Mann-Whitney y Wilcoxon respectivamente.

Para estudiar las diferencias entre las determinaciones de un parámetro en un mismo sujeto en diferentes momentos del estudio se empleo el ANOVA para medias repetidas, precedido de la comprobación de la esfericidad de la muestra (W de Mauchly). En aquellos casos en que se rechazaba la hipótesis nula de la esfericidad, se empleó el contraste multivariado (traza de Pillai). En todos los casos, las comparaciones entre pares se realizaron empleando el ajuste de Bonferroni. Asimismo, la investigación de correlaciones entre parámetros cuantitativos, se llevó a cabo mediante la determinación del coeficiente de correlación de Pearson®. En los casos en que se especifica, éste fue completado mediante la determinación de las correlaciones netas entre parámetros obtenidas por medio del análisis de sus correlaciones parciales tras controlar los factores de confusión estimados. Finalmente, para evaluar el porcentaje de predicción de una determinada variable por medio de otras variables cuantitativas controladas (variables independientes), se empleó el modelo de regresión lineal múltiple (R^2).

V. RESULTADOS:

A. ANÁLISIS DE DATOS CLÍNICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y EVOLUCIÓN DE LA PUBERTAD:

Los datos antropométricos del grupo de bailarinas y adolescentes obesas se muestran en la tabla 6 y 8, respectivamente.

1. BAILARINAS

a) Índice de masa corporal IMC ($Z \pm DE$), peso ($Z \pm DE$), talla ($Z \pm DE$), velocidad de crecimiento (cm/año $\pm DE$), pubertad y maduración ósea (años $\pm DE$): (tabla 6).

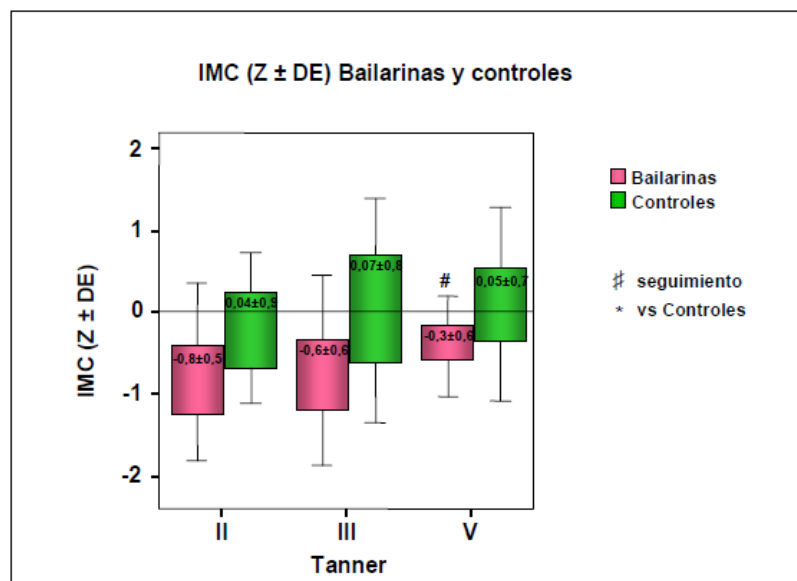
Al inicio del estudio la edad cronológica media de las bailarinas fue de $11,3 \pm 0,8$ años (rango=10,1-13,0 años) y la edad ósea de $10,6 \pm 0,5$ años (rango=10,0-11,5 años). El IMC fue de $-0,8 \pm 0,5 DE$; observando una mejoría del mismo a lo largo del seguimiento, con cambios significativos a los 30 meses ($-0,3 \pm 0,6 DE$) (Figura 8 y tabla 6). Existe un aumento ($p < 0,05$) de la media del valor Z de la talla de las bailarinas a los 36 meses respecto a la basal. Además encontramos un aumento ($p < 0,05$) de la media del valor Z del peso a los 30 meses de seguimiento respecto al inicio del estudio. La diferencia entre la talla diana y la talla de cada niña, fue disminuyendo a lo largo del seguimiento ($p < 0,05$). La velocidad de crecimiento se mantuvo en torno a +1 DE durante todo el estudio (tabla 6). Observamos una mejoría progresiva del pronóstico de talla durante el tiempo de seguimiento. La ganancia total de talla fue de $16,9 \pm 3,2$ cm (11,7-23,7).

Al inicio del estudio todas las niñas se encontraban en el estadio puberal II de Tanner. La edad ósea se encontraba 6 meses retrasada respecto a la edad cronológica, disminuyendo esta diferencia a lo largo del seguimiento (tabla 6). La edad media de aparición de la menarquia fue de $13,5 \pm 1$ años de edad cronológica (edad cronológica mínima 12,1; edad máxima 16,6) respecto a los controles ($12 \pm 0,1$ años) y $13,0 \pm 1$ años de edad ósea. El intervalo de tiempo entre el inicio de la pubertad, y la edad de aparición de la menarquia fue de $2,4 \pm 1$ años ($1,9 \pm 0,06$). A los 24 meses 5 niñas (Tanner IV) presentaron la menarquia (35,7%) y a los 36 meses 10 niñas (70%, Tanner V); en este momento tres bailarinas con una edad cronológica de 15,1; 14,8 y 13,2 años se encontraban en amenorrea primaria, con un estadio puberal III de Tanner. Estas niñas presentaron la menarquia a los 16,6; 15,6 y 14,6 años de edad cronológica, respectivamente.

Tabla 6. Parámetros auxológicos en bailarinas

Ec: edad cronológica (años \pm DE); Eo: edad ósea (años \pm DE); IMC: índice de masa corporal (Z \pm DE); TD: talla diana; TD-T: diferencia entre la talla diana y la talla de cada niña (Z \pm DE); VC: velocidad de crecimiento (cm/año \pm DE); PT: pronóstico de talla (cm \pm DE); Z = valor Z; X= media; (#)= diferencias significativas a lo largo del seguimiento respecto al inicio del estudio.

| | n | Ec | IMC | TD-T | VC | PT | Eo | Eo-Ec |
|----------|----|----------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| Basal | 22 | 11,3 \pm 0,8 | -0,8 \pm 0,5 | -0,1 \pm 0,9 | | 158,7 \pm 1 | 10,6 \pm 0,5 | -0,7 \pm 0,7 |
| 6 meses | 17 | 11,8 \pm 0,8 | -0,6 \pm 0,6 | -0,2 \pm 0,7 | | 159,2 \pm 1 | 11 \pm 0,5 | -0,7 \pm 0,8 |
| 12 meses | 16 | 12,2 \pm 0,8 | -0,4 \pm 0,8 | -0,4 \pm 0,8 | 6,8 \pm 0,4 | 161 \pm 1 | 11,5 \pm 0,5 | -0,6 \pm 0,8 |
| 18 meses | 15 | 12,6 \pm 0,8 | -0,5 \pm 0,7 | -0,5 \pm 0,7 | 6,8 \pm 0,3 | 162,4 \pm 2 | 12 \pm 0,5 | -0,6 \pm 0,8 |
| 24 meses | 14 | 13 \pm 0,8 | -0,5 \pm 0,5 | -0,6 \pm 0,7# | 6,8 \pm 0,3 | 162,1 \pm 1 | 12,4 \pm 0,6 | -0,5 \pm 0,8 |
| 30 meses | 13 | 13,4 \pm 0,8 | -0,3 \pm 0,6# | -0,6 \pm 0,6# | 4,7 \pm 0,4 | 160,8 \pm 1 | 13 \pm 0,6 | -0,4 \pm 0,8 |
| 36 meses | 10 | 14,1 \pm 0,8 | -0,3 \pm 0,6# | -0,6 \pm 0,6# | 3,6 \pm 0,6 | 160,7 \pm 2 | 13,6 \pm 0,6 | -0,5 \pm 1 |

**Figura 8. Índice de masa corporal (IMC) en bailarinas y controles.**

b) Estudio antropométrico.

En la Tabla 7 se representa un resumen de los datos antropométricos. Encontramos un aumento a los 30 meses de seguimiento ($p < 0,05$) en los diámetros óseos, los perímetros musculares y los pliegues cutáneos subescapular, supraespal y abdominal.

Tabla 7. Diámetros, perímetros y pliegues en bailarinas.

D: Diámetro (cm± DE); P: Perímetro (cm± DE); Pl: Pliegue (mm± DE); mm: milímetros; cm: centímetros. (*)= diferencias significativas a lo largo del seguimiento respecto al inicio del estudio.

| | Basal | 6 meses | 12 meses | 18 meses | 24 meses | 30 meses | 36 meses |
|---------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|
| D. Húmero | 5,3±0,2 | 5,4±0,2 | 5,4±0,2 | 5,4±0,1 | 5,5±0,2 | 5,6±0,2* | 5,6±0,2* |
| D. Fémur | 7,9±0,3 | 8,1±0,3 | 8,2±0,3 | 8,3±0,3 | 8,2±0,3 | 8,4±0,3* | 8,4±0,4* |
| P. Pierna | 28,6±2 | 29,5±1 | 30,5±1 | 31,2±2 | 32,5±2 | 33±1* | 34,3±3* |
| P. Brazo contraído | 20,9±1 | 21,7±1 | 22,3±1 | 22,7±1 | 22,8±1 | 23,9±1* | 23,6±1* |
| Pl. Tricipital | 10,1±3 | 10,5±2 | 11,1±4 | 12,1±3 | 11,8±3 | 13±5 | 12,3±2 |
| Pl. Subescapular | 6,2±1 | 7,7±2 | 8,1±3 | 8,1±2 | 8,1±2 | 8,8±2* | 8,6±1* |
| Pl. Supraespinal | 5 ±1 | 6 ±1 | 7,1±2 | 7,2±2 | 6,7±1 | 7,9±2* | 7 ±1* |
| Pl. IleoCrestal | 7,2±2 | 8,9±4 | 8,8±3 | 9,4±3 | 8,6±2 | 10,1±4 | 9,4±1 |
| Pl. Abdominal | 8,2±3 | 10,3±4 | 11,5±5 | 11±5 | 11,4±3 | 12,9±5* | 12,9±2* |
| Pl. Muslo | 16±4 | 16,9±3 | 17,9±4 | 17,5±5 | 17,8±5 | 18,8±5 | 18,2±4 |
| Pl. Pierna | 10,8±5 | 10,9±3 | 11,7±4 | 12,8±5 | 11,8±4 | 12,2±4 | 12,2±3 |

2. OBESAS

a) Evolución auxológica y de la pubertad: (tabla 8 y figura 9)

La edad media al inicio del estudio fue de 10,1 ± 0,2 años (rango = 8-12,5 años) y la edad ósea de 11,1 ± 0,5 (rango = 10,5-12 años) (tabla 8). El grupo de pacientes se dividió en dos grupos a lo largo del seguimiento según si presentaron una pérdida mantenida mayor de 1 DE de IMC (GP) o no la presentaron (GNP).

Se apreció una disminución ($p<0,05$) del IMC ($Z \pm DE$) en el GP; (Basal 3,8 ± 1,6 n=19; 12 meses 1,8 ± 0,9 n=15; 24 meses 1,7 ± 0,5 n=10; 36 meses 1,5 ± 1,0 n=10).

Durante el seguimiento se detectó un aumento de la maduración ósea con una diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica de 1,1 ± 1 años en el momento basal; 1,2 ± 1 años a los 12 meses; 1,2 ± 1 años a los 24 meses y 1,4 ± 1 años a los 36 meses (tabla 8). Este incremento de la edad ósea respecto a la cronológica aumentó a los 36 meses de seguimiento ($p<0,05$).

Se observó un pico máximo de velocidad de crecimiento en los primeros 12 meses de seguimiento con una ganancia total de 14,9 ± 2,3 cm (rango = 11,2- 19,2).

Se apreció una disminución del perímetro de cintura (PC) ($p<0,05$) a los 24 y 36 meses de seguimiento, respecto al inicio del estudio.

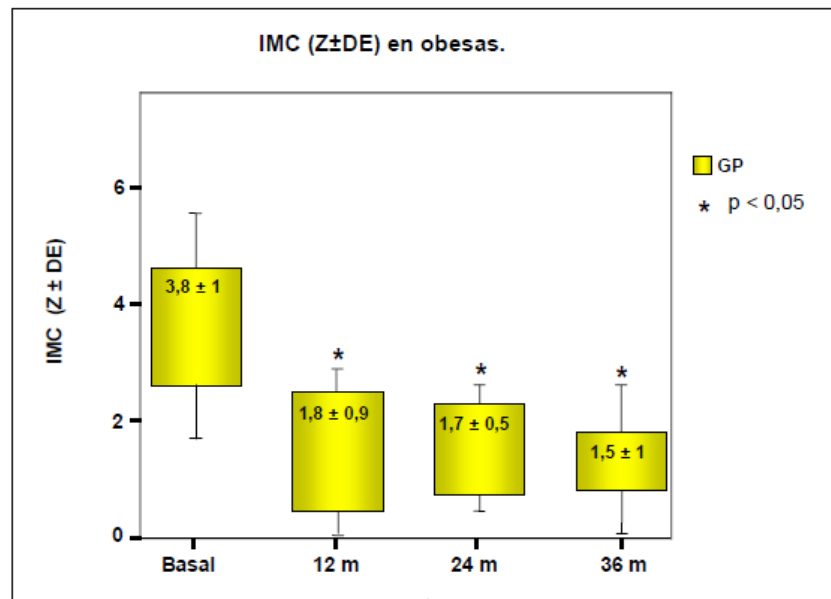


Figura 9 Índice de masa corporal (IMC) en obesas con pérdida ponderal.

GP: Grupo con pérdida ponderal mantenida > 1 DE.

La edad cronológica media de aparición de la menarquia fue de 11,7 años \pm 0,31 DE, con un rango de edades de 10-13,5 años (Tanner IV), sin encontrar diferencias respecto al grupo control (12,0 \pm 0,1). La edad ósea media en la aparición de la menarquia fue de 13,3 \pm 0,5 (rango 12,0-14,0). El intervalo entre el comienzo de la pubertad y la aparición de la menarquia fue de 1,5 \pm 0,4 años (rango 1,0-2,4).

Tabla 8. Parámetros auxológicos y edad ósea en obesas con pérdida ponderal.

* p<0,05; Eo: Edad ósea. Ec: Edad cronológica. VC: velocidad de crecimiento. P: pérdida de IMC.

PC: perímetro cintura.

| | Ec (años \pm DE) | IMC (Z \pm DE) | P (Z \pm DE) | VC (cm/año \pm DE) | Eo (años \pm DE) | Eo-Ec (años \pm DE) | PC (Z \pm DE) |
|--------------|-----------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------|
| Basal | 10,1 \pm 1 | 3,8 \pm 1 | | | 11,1 \pm 0,5 | 1,1 \pm 1 | 1,6 \pm 0,4 |
| 12 m | 11,1 \pm 1 | 1,8 \pm 0,9* | 1,3 \pm 0,2 | 7,6 \pm 2 | 12,4 \pm 0,5 | 1,2 \pm 1 | 1,4 \pm 0,4 |
| 24 m | 12,7 \pm 1 | 1,7 \pm 0,5* | 1,4 \pm 0,3 | 5,2 \pm 1 | 13,7 \pm 0,3 | 1,2 \pm 1 | 0,5 \pm 0,2* |
| 36 m | 13,2 \pm 1 | 1,5 \pm 1* | 1,4 \pm 0,3 | 2,9 \pm 1 | 14,2 \pm 0,5 | 1,4 \pm 1* | 0,6 \pm 0,3* |

B. ESTUDIO NUTRICIONAL EN BAILARINAS:

El porcentaje medio (de las cuatro valoraciones) de energía en los tres macronutrientes energéticos se distribuyó como sigue: 17% en forma de proteínas, 45% en forma de hidratos de carbono y el 37% en forma de lípidos o grasas (tabla 9). En la figura 10 se especifica la distribución de la energía total consumida en cada valoración. Durante el periodo que duró el estudio se observó un aumento no significativo del porcentaje de hidratos de carbono y una reducción ($p \leq 0,05$) en el porcentaje de grasas. Esta disminución se relacionó de forma significativa ($p < 0,01$; $r = 0,65$) con un descenso en el consumo de grasas saturadas.

Tabla 9: Ingesta de la energía consumida expresada en forma absoluta y relativa al peso corporal. GEE: gasto energético estimado; AE: aporte energético.

| | Basal | 12 meses | 24 meses | 36 meses |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| AE (Kcal/día \pm DE) | 2192 \pm 414 | 2107 \pm 377 | 2077 \pm 371 | 1834 \pm 235 |
| AE (Kcal/kg \pm DE) | 67 \pm 17 | 57 \pm 17 | 51 \pm 13 | 42 \pm 14 |
| GEE(Kcal/día \pm DE) | 2083 \pm 196 | 2311 \pm 192 | 2316 \pm 202 | 1864 \pm 517 |

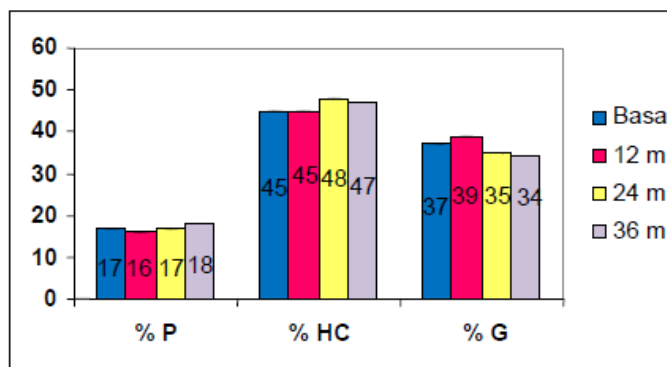
En la ingesta de macronutrientes (Tabla 10) de las diferentes valoraciones, se ha observado un elevado consumo de proteínas (tanto cuando se expresa en forma absoluta (g/día) como relativo al peso corporal (g/Kg de peso)), que superó las recomendaciones. El aporte medio de colesterol superó los 300 mg/día establecido como ingesta máxima recomendada en tres de las cuatro valoraciones, y en todas las valoraciones se encontraron dietas que superaron este umbral máximo recomendado (Tabla 10). El consumo medio de fibra dietética fue insuficiente en las cuatro determinaciones, y no se alcanzaron las recomendaciones de ingesta adecuada equivalentes a 26 gramos/día.

Figura 10. Distribución energética de la dieta.

P: Proteínas;

HC: hidratos de carbono;

G: grasas totales .



En el aporte de micronutrientes -vitaminas y minerales- se encontraron ingestas marginales de ácido fólico, vitamina E, vitamina D, calcio, magnesio y zinc (Tablas 11 y 12). Las dietas deficientes en hierro fueron en aumento al incrementarse la edad media de la muestra aunque el aporte medio de hierro cubrió los requerimientos establecidos. El resto de vitaminas del grupo B (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina y cianocobalamina) se aportaron con la dieta en las cantidades requeridas.

El número de dietas deficitarias en magnesio y en zinc se incrementó en la última determinación. En el aporte de vitamina K y de vitamina D expresados como porcentaje de ingesta sobre lo recomendado, se observó una reducción en la última valoración (Figura 11).

Tabla 10. Ingesta de macronutrientes en forma absoluta y relativa al peso corporal. Ingesta de fibra. Ingesta absoluta de grasa y su distribución. G: grasa.

| | Basal | 12 meses | 24 meses | 36 meses |
|----------------------------------|---------|----------|----------|----------|
| Hidratos Carbono (g/día) | 251±62 | 226±75 | 252±57 | 229±77 |
| HC/Kg (g/día) | 7,7±2 | 6,2±2 | 6,1±1 | 5,1±1 |
| Fibra (g/día) | 20±7 | 17,1±5 | 20±6 | 18,3±1 |
| Proteínas (g/día) | 95±20 | 86±21 | 90±15 | 90±36 |
| Proteínas/Kg (g/día) | 2,9±0,8 | 2,3±0,8 | 2,2±0,4 | 2,2±0,6 |
| Lípidos (g/día) | 91±24 | 92±19 | 82±17 | 72±17 |
| G. Saturada (g/día) | 30±7 | 29±8 | 27±8 | 20±5 |
| G.Monoinsaturada (g/día) | 40±13 | 43±8 | 34±7 | 30±8 |
| G. Poliinsaturada (g/día) | 13±6 | 12±4 | 12±4 | 11±2 |
| Colesterol (mg/día) | 307± 86 | 335± 104 | 306± 94 | 287±77 |
| Nº dietas exceden máximo | 14 | 15 | 8 | 4 |

Tabla 11. Ingesta de vitaminas E, D y ácido fólico. Porcentaje de lo recomendado cubierto por la dieta (%). Número de dietas deficiente (n°)s.

| | Basal | 12 meses | 24 meses | 36 meses |
|------------------------------|--------|----------|----------|----------|
| Ácido fólico (µg/día) | 287±91 | 269±107 | 304±71 | 258±89 |
| % | 95±30 | 90±36 | 96±26 | 76±30 |
| (n°) | (12) | (13) | (11) | (10) |
| Vitamina E (g/día) | 7,7±2 | 6,2±2 | 6,1±1 | 6,9±1 |
| % | 95±56 | 80±23 | 64±13 | 55±20 |
| (n°) | (16) | (18) | (16) | (12) |
| Vitamina D (mg/día) | 4,2±1 | 4,6±2 | 3,7±1 | 3,1±1 |
| % | 80±36 | 94±33 | 78±32 | 62±26 |
| (n°) | (17) | (14) | (13) | (12) |

Tabla 12. Ingesta hierro, calcio, magnesio y zinc. Porcentaje de lo recomendado cubierto por la dieta (%). Número de dietas deficientes (n°)

| | Basal | 12 meses | 24 meses | 36 meses |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Hierro (mg/día) | 15,7±7 | 13,6±3 | 14,9±3 | 15±7 |
| % | 197±93 | 170±47 | 165±54 | 143±67 |
| (n°) | (0) | (1) | (2) | (3) |
| Calcio (mg/día) | 1062±220 | 1006±252 | 1015±272 | 1018±276 |
| % | 81±17 | 77±19 | 78±21 | 78±21 |
| (n°) | (19) | (17) | (16) | (12) |
| Magnesio (mg/día) | 323±178 | 253±53 | 250±39 | 236±54 |
| % | 134±74 | 105±22 | 95±21 | 82±25 |
| (n°) | (4) | (10) | (9) | (9) |
| Zinc (mg/día) | 10,9±3 | 9,6±2 | 14,9±3 | 15±7 |
| % | 135±37 | 120±25 | 109±22 | 96±20 |
| (n°) | (3) | (4) | (6) | (8) |

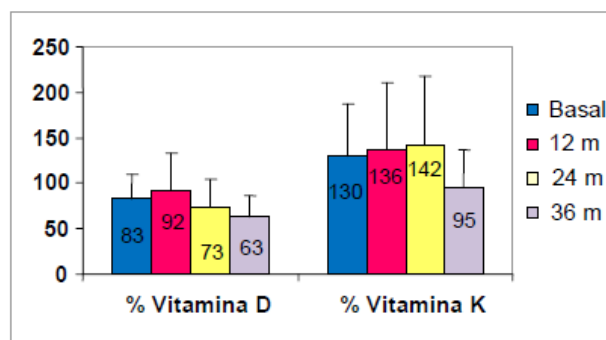


Figura 11. Porcentaje de la recomendaciones de vitamina D y K cubiertos por la dieta.

Al expresar los aportes de minerales en forma de porcentaje de los requerimientos que han sido aportados por la dieta (Figura 12), observamos que el calcio, el magnesio, y el zinc se reducen en la última valoración. Algunas de las bailarinas había alcanzado los 14 años y sus necesidades se establecen en un diferente rango de edad (14-18 años), dónde están aumentadas las recomendaciones de magnesio y de zinc, pero no de calcio.

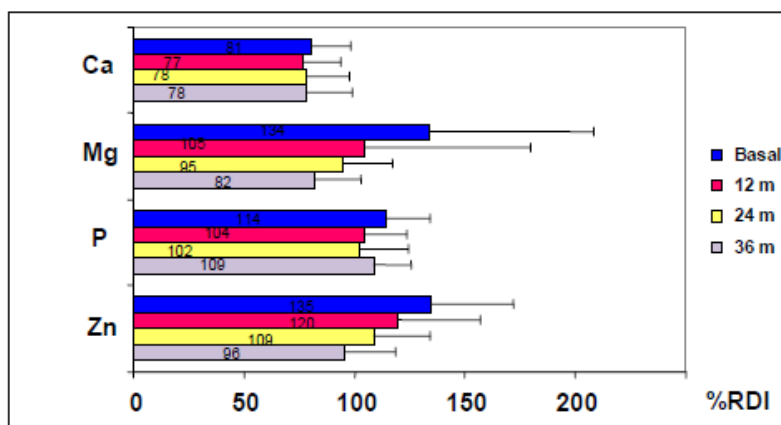


Figura 12. Porcentaje de la recomendaciones de calcio, magnesio, fósforo y zinc cubiertos por la dieta. (RDI: Dietary reference intake).

Determinamos la ingesta media diaria de raciones consumidas de los diferentes grupos de alimentos. En la última determinación y después de recibir tres informes sobre la valoración de su dieta se aumentó el consumo de lácteos y se redujo el de grasas. El consumo de frutas se redujo en la última determinación.

C. ANÁLISIS DE LEPTINA, ADIPONECTINA Y GHRELINA.

I. **BAILARINAS**

a) **Leptina, receptor de leptina e índice leptina/receptor soluble de leptina.**

Los valores de leptina se encuentran disminuidos en el grupo de bailarinas respecto al grupo control en los estadios puberales II y III de Tanner ($p<0,01$) y en el estadio puberal V de Tanner ($p<0,05$). (tabla 13, figura 13).

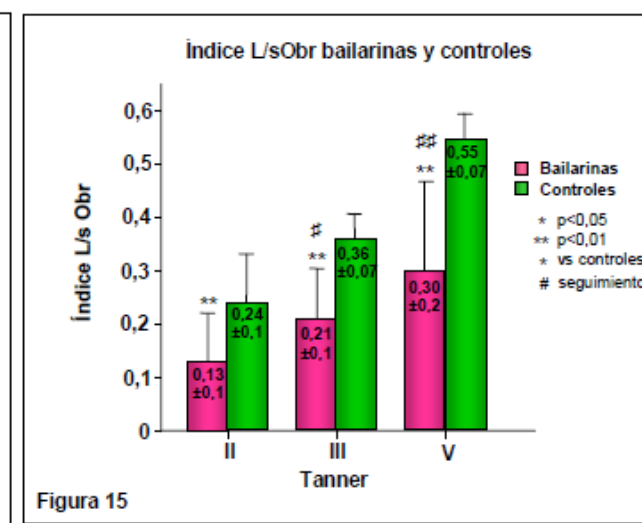
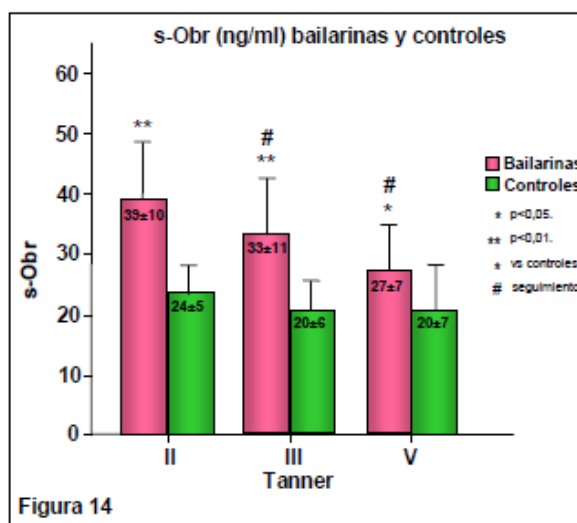
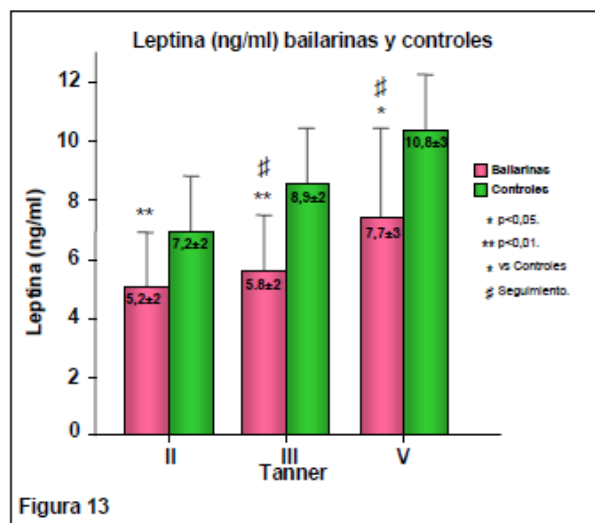
Asimismo, durante el seguimiento se aprecia un incremento ($p<0,05$) de los valores de leptina en las bailarinas en los estadios puberales III y V de Tanner, respecto al inicio del estudio. (Figura 13).

Junto a ello, en el grupo control y en las bailarinas existe una asociación significativa de los valores de leptina con la grasa corporal total ($r=0,594$, $p<0,01$) y con el índice de masa corporal (IMC) ($r=0,62$, $p<0,01$), no detectándose correlación alguna con la densidad mineral ósea.

Los niveles del receptor de leptina en el grupo de bailarinas se encuentran incrementados respecto al grupo control del mismo estadio puberal durante todo el estudio, en los estadios puberales II, III de Tanner ($p<0,01$) y en el estadio V ($p<0,05$) (figura 14 y tabla 13), con una disminución de los valores durante el seguimiento.

No existe correlación de los valores del receptor de leptina con la composición corporal (masa ósea, masa muscular y masa grasa) durante el estudio, salvo en el estadio V de Tanner donde encontramos una asociación significativa entre los valores del receptor de leptina y la densidad mineral ósea en las extremidades superiores (brazo izquierdo $r=0,83$, $p<0,05$; brazo derecho $r=0,94$, $p<0,01$).

Encontramos una disminución ($p<0,01$) del índice leptina/receptor de leptina en el grupo de bailarinas respecto al grupo control del mismo estadio puberal durante todo el estudio (tabla 13, figura 15). Durante el tiempo de seguimiento se aprecia un incremento significativo del índice leptina/receptor de leptina en el estadio puberal III de Tanner ($p<0,05$) y en el estadio puberal V de Tanner ($p<0,01$) respecto al inicio del estudio.



Figuras 13,14 y 15. Leptina (ng/ml), receptor soluble de Leptina (sObr) (ng/ml) e índice leptina/receptor soluble de leptina (L/sObr) en bailarinas y controles. *diferencias intergrupos; # diferencias intragrupos durante el seguimiento.

Existe al inicio del estudio, una asociación significativa ($p < 0,05$) del índice leptina/receptor soluble de leptina con la grasa total, la grasa de tronco y la grasa de las extremidades inferiores ($r = 0,501$; $p = 0,02$); ($r = 0,58$; $p = 0,01$); ($r = 0,475$; $p = 0,03$), respectivamente, al inicio del estudio. En el estadio puberal III de Tanner existe asociación significativa con la grasa total ($r = 0,521$; $p = 0,038$) y con la grasa de las extremidades inferiores ($r = 0,547$; $p = 0,02$). En el estadio puberal V de Tanner encontramos asociación sólo con la grasa de las extremidades inferiores ($r = 0,879$; $p = 0,02$) y una asociación muy significativa entre el índice leptina/receptor soluble de leptina con el IMC ($r = 0,862$, $p < 0,01$). Durante el estudio no encontramos correlación del índice leptina/receptor de leptina con la densidad mineral ósea en todos los segmentos analizados.

b) Ghrelina total.

No encontramos diferencias significativas en los valores del ghrelina total entre el grupo de bailarinas y el grupo control en todos los estadios puberales (tabla 13).

c) Adiponectina.

Encontramos un aumento ($p < 0,01$) de los niveles plasmáticos de adiponectina en las bailarinas en los diferentes estadios puberales respecto al grupo control de forma mantenida (tabla 13, figura 16), con un incremento en el estadio V de Tanner respecto al inicio ($p < 0,05$).

Encontramos una asociación positiva de los valores de adiponectina con la masa muscular total al inicio del estudio ($r = 0,481$; $p < 0,05$) y con la densidad mineral ósea en los estadios II y III de Tanner ($r = 0,839$, $p < 0,01$; $r = 0,438$, $p < 0,04$, respectivamente). Además encontramos una correlación negativa con la grasa total en el estadio puberal II de Tanner ($r = -0,430$; $p < 0,05$).

Tabla 13: *Leptina, receptor soluble de leptina, índice L/sObr adiponectina y ghrelina total en bailarinas durante la pubertad.* * Bailarinas vs controles;

**(p<0,01); *(p<0,05).

Intragrupos seguimiento, ##(p<0,01), #(p<0,05); sObr = receptor soluble de leptina. L/sObr ratio = índice leptina/ receptor soluble de leptina; GT = Ghrelina total.

| | | n | Leptina (ng/ml) | sOB-r (ng/ml) | Índice L/sOb-r | Adiponectina (µg/ml) | GT (pg/ml) |
|-----------------------|-------------------|-----------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------------|---------------|
| TANNER II | Bailarinas | 22 | 5,2±2** | 38,9±10** | 0,13±0,08** | 14,9 ±4** | 601,3±228 |
| | Controles | 13 | 7,2±2 | 23,4±5 | 0,24±0,1 | 10,6±4 | 715,6±148 |
| TANNER III | Bailarinas | 16 | 5,8±2**# | 33,1±11**# | 0,21±0,1** | 17,8 ±4**# | 1127,5±355# |
| | Controles | 11 | 8,9 ± 2 | 20,6 ± 6 | 0,36 ± 0,07 | 9,9 ± 2 | 828,7±394 |
| TANNER V | Bailarinas | 11 | 7,7±3*# | 27,0±7 *# | 0,30±0,2** | 20,6 ±5**# | 1091,6±71# |
| | Controles | 26 | 10,8 ± 3 | 20,7 ± 7 | 0,55 ± 0,07 | 12,6 ± 5 | 958,1±148 |

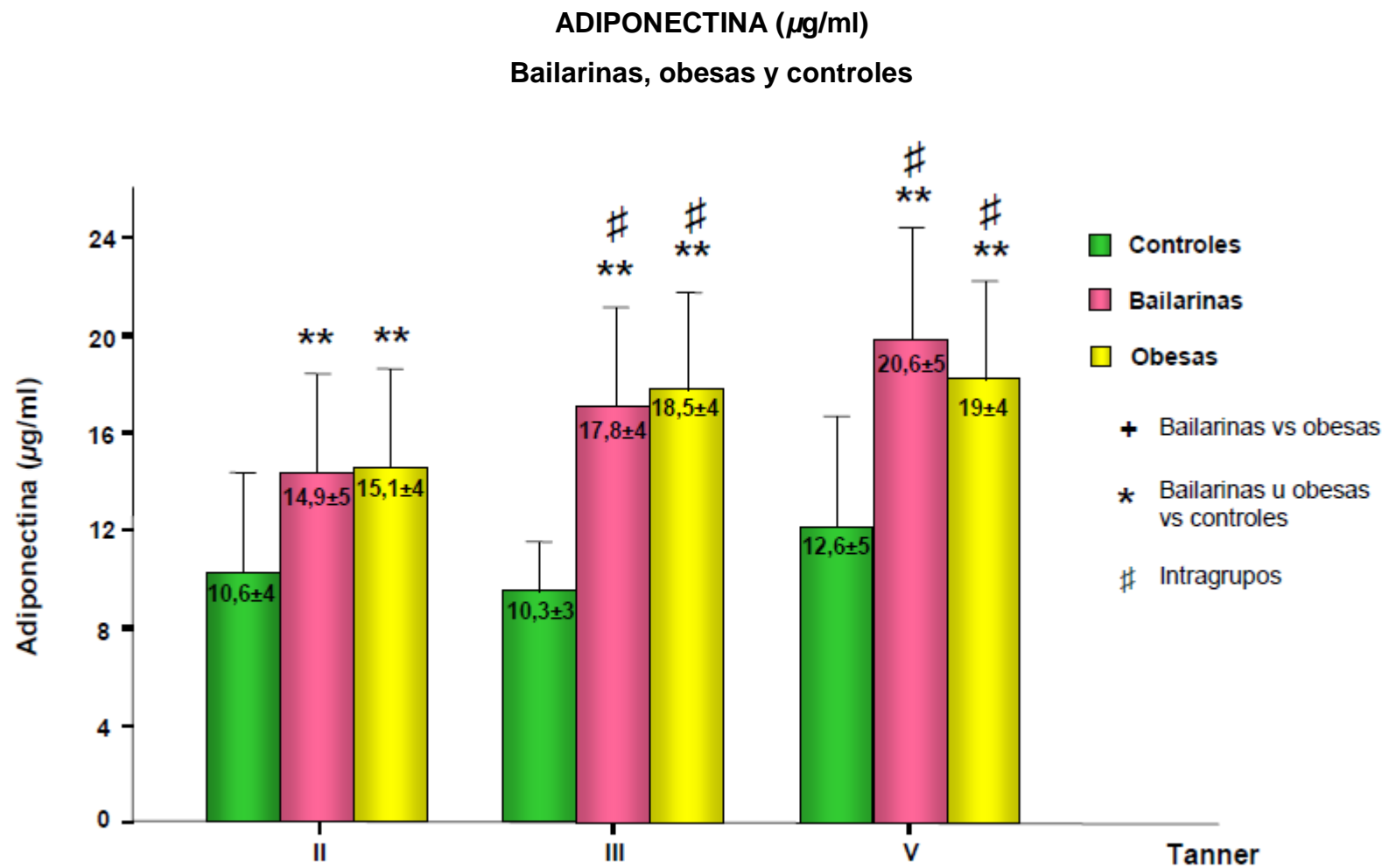
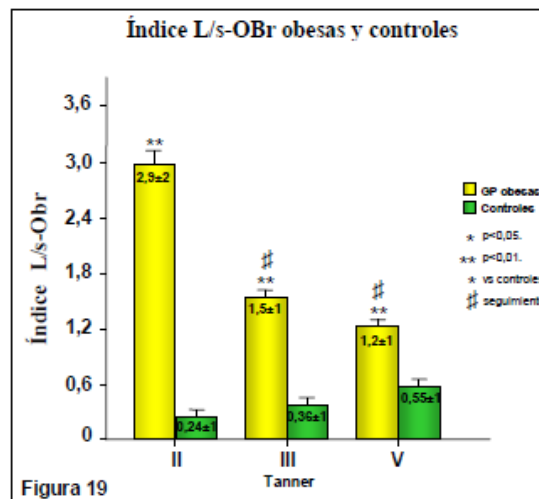
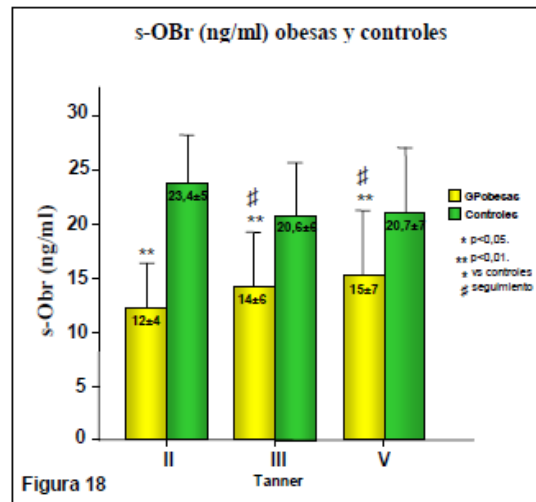
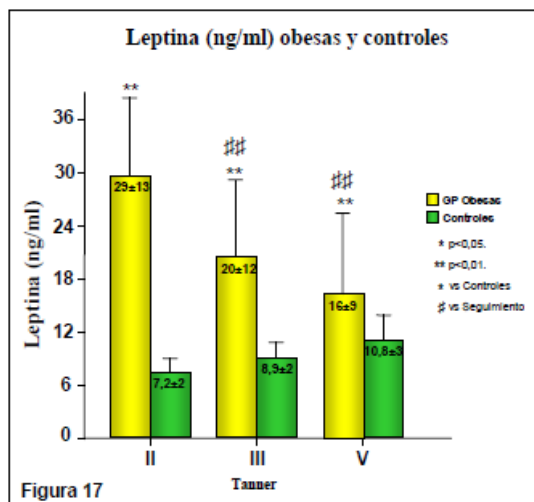


Figura 16. Adiponectina en bailarinas, obesas con pérdida ponderal y en el grupo control durante la pubertad.

2. OBESAS CON PÉRDIDA PONDERAL

a) *Leptina, receptor soluble de leptina, índice leptina/receptor soluble de leptina.*

Existe un aumento ($p<0.01$) de los valores de leptina respecto al grupo control del mismo estadio puberal, en todos los momentos del estudio analizados. Además encontramos una disminución ($p<0.01$) de los valores de leptina en los estadios III y V de Tanner, respecto al inicio del estudio (figura 17, tabla 14).



Figuras 17,18,19- *Leptina (ng/ml), receptor soluble de leptina (s-OB) (ng/ml) e índice leptina/receptor soluble de leptina (índice L/s-OB) en obesas con pérdida ponderal y controles. GP: Grupo con pérdida ponderal.*

Encontramos una disminución ($p<0,01$) del receptor soluble de leptina (sOb-r) respecto al grupo control durante todo el estudio. Además encontramos un incremento ($p<0,05$) de los valores del receptor de leptina con la pérdida ponderal a lo largo del seguimiento (figura 18, tabla 14).

En el grupo con pérdida ponderal el índice L/sOBr se encuentra elevado de forma mantenida ($p<0,01$) con una disminución ($p<0,05$) del mismo a lo largo del seguimiento (figura 19).

Tabla 14. Adipoquinas y Ghrelina en obesas durante la pubertad.

s-Obr = receptor soluble de leptina; Índice L/s-Obr = índice leptina/ receptor soluble de leptina; C= Grupo control; GP= Grupo pérdida; (#)= diferencias significativas a lo largo del seguimiento respecto al inicio del estudio; (*)= diferencias respecto al C; T=total; A=acilado; D=desacilado; G=ghrelina. ** $p<0,01$, * $p<0,05$; ## $p<0,01$, # $p<0,05$.

| | Tanner II | | Tanner III | | Tanner V | |
|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Grupos | C | GP | C | GP | C | GP |
| Leptina (ng/ml) | 7,2 \pm 2 | 29 \pm 13** | 8,9 \pm 2 | 20 \pm 12**## | 10,8 \pm 3 | 16 \pm 9**## |
| s-OBr (ng/ml) | 23,4 \pm 5 | 12 \pm 4 ** | 20,6 \pm 6 | 14,4 \pm 6**# | 20,7 \pm 7 | 15 \pm 7**## |
| Índice L/s-OBr | 0,24 \pm 1 | 2,9 \pm 2** | 0,36 \pm 1 | 1,5 \pm 1**# | 0,55 \pm 1 | 1,2 \pm 1**# |
| Adiponectin (µg/ml) | 10,6 \pm 4 | 15,1 \pm 4* | 9,9 \pm 2 | 18,5 \pm 4*# | 12,6 \pm 5 | 19 \pm 4*# |
| GT (pg/ml) | 826 \pm 244 | 514 \pm 108** | 814 \pm 372 | 917 \pm 63## | 818 \pm 74 | 842 \pm 243# |
| GA (pg/ml) | 38,4 \pm 15 | 62 \pm 45** | 66 \pm 23 | 45 \pm 26*# | 46,2 \pm 26 | 42 \pm 26# |
| GD (pg/ml) | 794 \pm 247 | 449 \pm 100** | 758 \pm 193 | 805 \pm 193# | 880 \pm 186 | 767 \pm 262# |
| IndiceGA/GD (%) | 0,04 \pm 0,02 | 0,132 \pm 0,03** | 0,08 \pm 0,02 | 0,05 \pm 0,02 | 0,05 \pm 0,02 | 0,05 \pm 0,03 |

Respecto a si las pacientes presentaban hiperinsulinismo (GPHI) o no lo presentaban (GPNHI) (tabla 15), observamos un aumento ($p<0,05$) de los valores de leptina al inicio del estudio en el GPHI respecto al GPNHI. Además existe una correlación positiva significativa ($p<0,01$) entre los valores de leptina e insulina ($r=0,736$; $p=0,01$) y ($p<0,05$) controlando para el IMC ($r=0,705$; $p=0,02$).

La disminución de los valores de leptina en el estadio III de Tanner respecto al inicio del estudio, es mayor ($p<0,05$) en el GPHI respecto al GPNHI. Los niveles del receptor de leptina son inferiores en GPHI respecto al GPNHI, sin ser estadísticamente significativo.

Además observamos al inicio del estudio, un aumento ($p<0,01$) del índice L/sOBr en el GPHI respecto al GPNHI, y no encontramos estas diferencias entre estos grupos en los estadios puberales III y V de Tanner.

Tabla 15: Leptina, adiponectina, ghrelina y caída de las formas ghrelina durante la SOG en obesas con pérdida ponderal, durante la pubertad según presencia o no de hiperinsulinismo. (+)= diferencias significativas entre los grupos. GPHI=GP con hiperinsulinismo; GPNHI=GP sin hiperinsulinismo; GP: Grupo pérdida; GT: Ghrelina total; GD: Ghrelina desacilada; ++ $p<0,01$; + $p<0,05$.

| <i>Grupos</i> | Tanner II | | Tanner III | | Tanner V | |
|------------------------------------|-----------|-----------|------------|---------|----------|---------|
| | GPHI | GPNHI | GPHI | GPNHI | GPHI | GPNHI |
| IMC (Kg/m² ± DE) | 4,0±1 | 2,9±1 | 2,6±2 | 1,8±0,8 | 1,6±1 | 2,8±2 |
| Pérdida IMC (Z ± DE) | | | 1,2±0,3 | 0,9±9 | 1,3±0,3 | 0,9±0,2 |
| Leptina (ng/ml ± DE) | 34,0±13+ | 19,8±7+ | 21,4±11 | 18,1±15 | 19,1±12 | 13,7±9 |
| sOB-r (ng/ml ± DE) | 13,1±5 | 16,5±7 | 12,3±6 | 10,6±5 | 9,6±3 | 11,7±7 |
| Índice L/sOB-r (X±DE) | 4,2±2++ | 1,5±0,6++ | 0,9±0,7 | 2,1±2 | 1,8±2 | 0,4±0,1 |
| Adiponectina (µg/ml±DE) | 15,7±5 | 14,5±5 | 18,5±7 | 19,7±8 | 19,1±3 | 19,1±6 |
| Ghrelina total (pg/ml) | 562±165 | 418±100 | 889±170 | 778±140 | 798±99 | 896±148 |
| Caída GT 30' SOG | 177±39+ | 35,6±34+ | 78,6±78 | 74,1±64 | 113,3±51 | 108±35 |
| Caída GD 30' SOG | 118±27+ | 32,5±4,3+ | 105,4±41 | 87,5±32 | 150±50 | 120±100 |

b) Adiponectina

En el GP existe un incremento ($p<0,05$) de los valores de adiponectina a lo largo del seguimiento y sus valores se encontraron aumentados ($p<0,05$) respecto al grupo control en los diferentes estadios puberales estudiados (tabla 14). No se encontraron diferencias en los valores de adiponectina entre el GPHI y el GPNHI a lo largo de todo el seguimiento (tabla 15).

Encontramos una correlación positiva entre los niveles de adiponectina y la grasa corporal total al inicio del estudio ($r=0,554$; $p<0,05$), y entre los cambios del IMC y de los niveles de Adiponectina en el estadio III de Tanner ($r=0,636$; $p<0,05$).

c) Ghrelina total (GT), acilada (GA), desacilada (GD), Índice GA/GD.

(1) Ghrelina en ayunas: al inicio del estudio y con la pérdida ponderal. (tablas 14,15 y 16).

Al inicio del estudio, encontramos unos valores de ghrelina (GT) y ghrelina desacilada (GD) basales disminuidos ($p<0,01$) y unos niveles de ghrelina acilada (GA) y el índice GA/GD aumentados ($p<0,01$ y $p<0,05$, respectivamente), respecto al grupo control del mismo estadio puberal (tabla 14).

Con la pérdida ponderal existe un aumento ($p<0,01$ y $p<0,05$ respectivamente) de los valores de GT y GD en los estadios puberales III y V de Tanner, así como una disminución de los niveles de GA y del índice GA/GD ($p<0,05$ y $p<0,01$ respectivamente) normalizándose respecto al grupo control. (figuras 20,21,22,23 y tabla 14).

No encontramos diferencias en los valores basales de ghrelina y sus formas, así como del índice GA/GD en el grupo con pérdida ponderal e hiperinsulinismo, respecto a las pacientes normoinsulinémicas durante todo el seguimiento (tabla 15).

Observamos una correlación positiva entre la GA con la insulinemia en ayunas y el índice HOMA (tabla 16). Asimismo, al inicio del estudio con el IMC, % Grasa corporal total (GCT) y negativa ($p<0,01$) con la BMD corporal total ($r=0,468$, $p<0,05$; $r=0,607$, $p<0,05$; $r=-0,667$, $p<0,01$). Además encontramos una correlación positiva entre la ghrelina total (GT) y el receptor soluble de leptina en el estadio puberal III de Tanner ($r=0,664$, $p<0,05$).

Tabla 16: Correlaciones entre GA con los niveles de insulina, y el índice HOMA durante la pubertad en el grupo de obesas con pérdida ponderal.

| | Tanner II | | Tanner III | | Tanner V | |
|-----------------------------|-----------|---------|------------|--------|----------|---------|
| <i>Ghrelina Acilada GA)</i> | r | p | r | p | r | p |
| INSULINA | 0,685 | <0,01** | 0,607* | <0,05 | 0,763 | <0,02* |
| Índice HOMA | 0,707 | <0,01** | 0,696 | <0,05* | 0,803 | <0,01** |

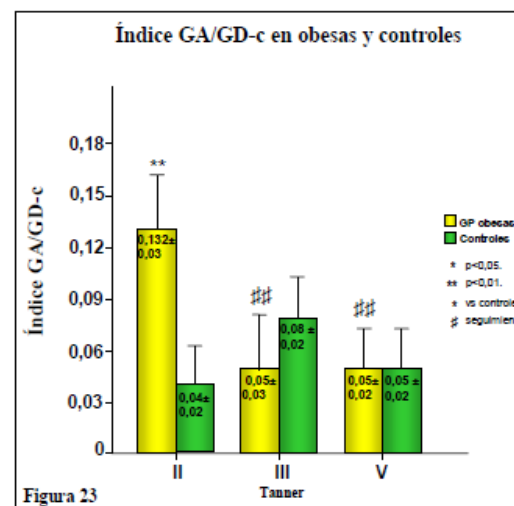
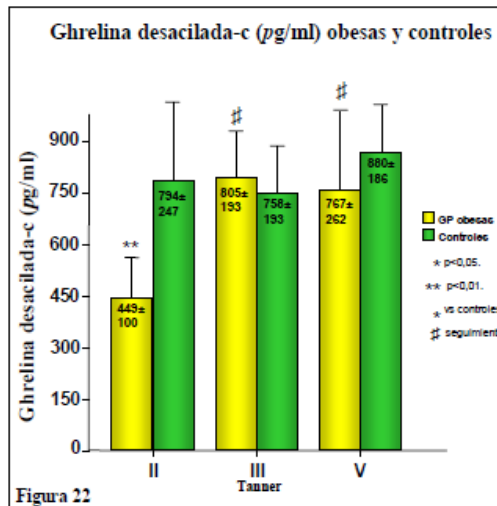
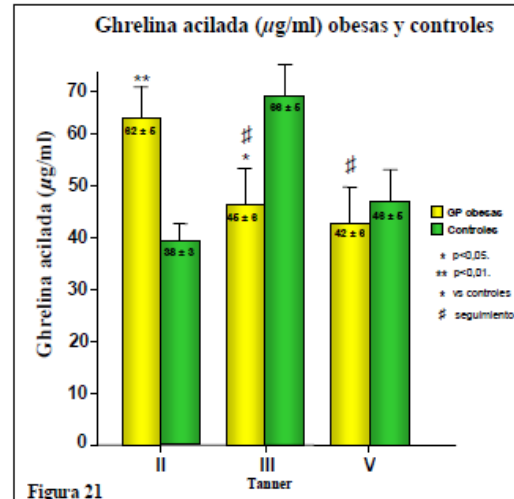
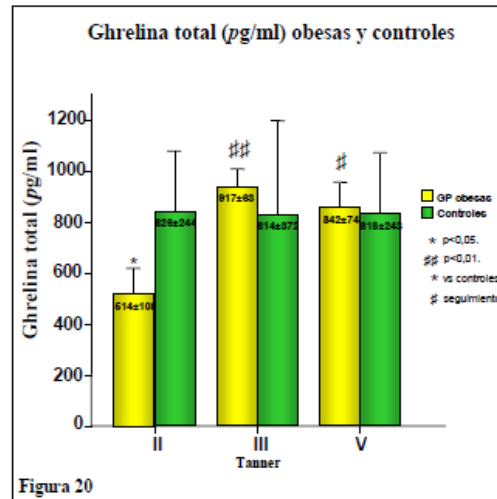


Figura 20,21,22,23.- Ghrelina total (pg/ml), Ghrelina desacilada-c (pg/ml), Ghrelina acilada (pg/ml) e índice Ghrelina acilada/Ghrelina desacilada-c (GA/GT-c) en obesas con pérdida ponderal y controles.

GP: Grupo con pérdida ponderal; Ghrelina desacilada-c:calculada.

(2) *Comportamiento de Ghrelina y sus formas durante la SOG al inicio y con la pérdida ponderal.*

Observamos durante todo el seguimiento, una caída en la sobrecarga oral de glucosa (SOG) de los valores de ghrelina total y ghrelina desacilada, con un nadir o caída máxima a los 30 minutos de la misma.

Al inicio del estudio (Tanner II), encontramos una caída de ghrelina total y desacilada superior ($p < 0,05$) en el grupo de niñas con hiperinsulinismo respecto a las normoinsulinémicas, estas diferencias se observaron a los 30 y 120 minutos de la SOG (tabla 15, figura 24). Esto no se mantiene en los estadios puberales III y V de Tanner con pérdida ponderal. También encontramos un aumento ($p < 0,05$) en la caída de GT y GD en la SOG al inicio del estudio en el grupo de pacientes con $\text{HOMA} > 3$ respecto al grupo de pacientes con $\text{HOMA} < 3$ ($166,1 \pm 12,9$ vs $58,9 \pm 9,1$ respectivamente) que no se mantiene a lo largo del seguimiento.

Observamos al inicio del estudio una correlación negativa entre los cambios de ghrelina total y desacilada con los cambios de insulina en la SOG.

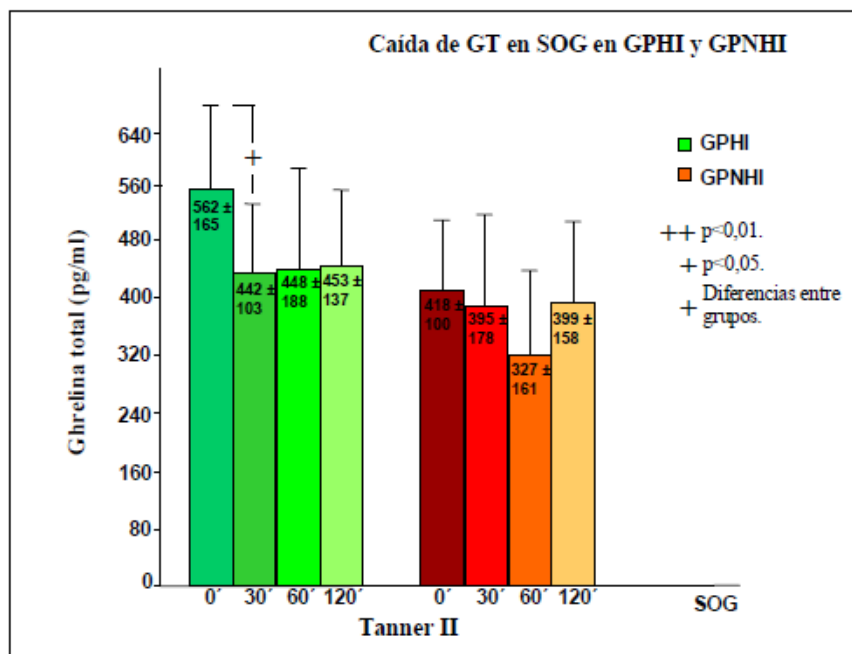


Figura 24. *Comportamiento de Ghrelina total en la SOG en el GP según presencia o no de hiperinsulinismo.* GP: Grupo con pérdida ponderal; SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

D. ESTUDIO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERINSULINISMO EN OBESAS CON PÉRDIDA PONDERAL.

1. Metabolismo hidrocarbonado. Análisis de la sobrecarga oral de glucosa para glucosa e insulina. (tabla 16).

Encontramos una disminución significativa de la insulina basal en el GP en el estadio III y V de Tanner respecto al inicio del estudio (figura 25). En este grupo al inicio del estudio el 80% de las niñas tienen hiperinsulinemia, en el estadio III de Tanner cae este porcentaje al 37,5%, y en el estadio V al 20%.

El 8% (n=2/25) de las niñas tienen al inicio del estudio alteración de la glucosa en ayunas. Otras dos pacientes (n=2/25; 8%) presentan al inicio del estudio alteración de la tolerancia a la glucosa que se mantiene a los 12 meses de seguimiento y a los 24 meses tan solo una paciente presenta alteración de la tolerancia de la glucosa en la SOG (sin pérdida ponderal durante el seguimiento e IMC 6,3 DE) .

Encontramos una asociación positiva entre la insulina basal con el IMC, PC y el % de grasa total (r=0,614, p<0,01; r=0,729, p<0,01; r=0,737, p<0,01; respectivamente).

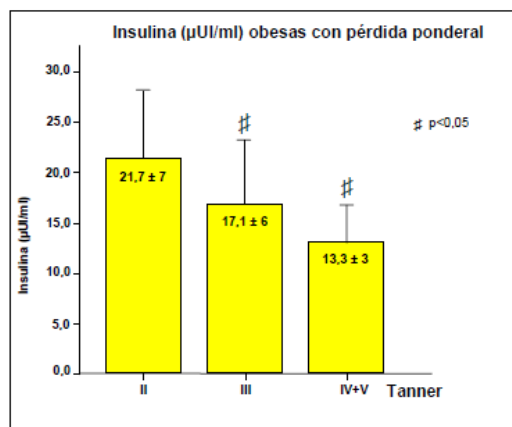


Figura 25

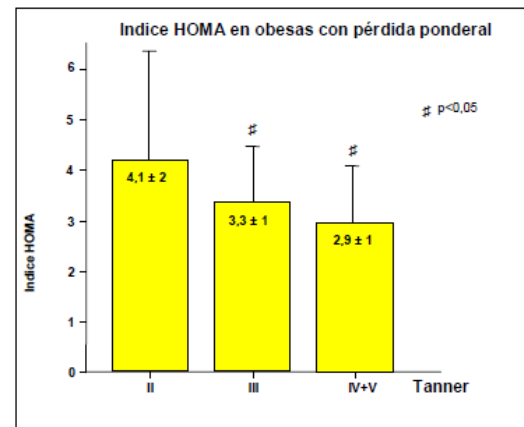


Figura 26

Figuras 25 y 26-. Insulina (µUI/ml) e índice HOMA en obesas con pérdida ponderal durante el seguimiento.

Tabla 16. Niveles de insulina, glucosa basal y respuesta en la SOG. Índice HOMA, QUICKI, índice glucemia/insulina e índice insulinogénico en el GP. (#)= diferencias significativas a lo largo del seguimiento respecto al inicio del estudio.

| | Tanner II | Tanner III | Tanner V |
|------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| Insulina basal (mUI/ml± DE) | 21,7±7 | 17,1±6 # | 13,3±3 # |
| Glucosa basal (mg/dl ± DE) | 87,7±7 (72-97) | 93,8±6 (85-106) | 90,2±9 (82-104) |
| Glucosa 120' (mg/dl ± DE) | 117,2 ±18 (86-154) | 128,5±19 (100-154) | 113±16 (94-131) |
| Insulina. > 150 en SOG (%) | 46,7 | 35,7 | 0 ## |
| Insulina > 75 en 120'SOG (%) | 46,7 | 42,9 | 0 ## |
| Indice HOMA | 4,1±2 | 3,3±1# | 2,9±1 # |
| Indice QUICKI | 0,31±0,01 | 0,31±0,02 | 0,31±0,01 |
| Indice glucemia/insulina | 5,4±2,1 | 5,9±2,5 | 6,3±1,6 |
| Indice insulinogénico | 1,9±0,9 | 1,8±0,9 | 1,8±1,5 |

2. Insulinorresistencia.

Al inicio del estudio el 53,3% de las pacientes tienen un HOMA > 3 (n=8/15); a los 12 meses el 46,1% (n=6/13) y a los 24 meses el 44,4% (n=4/9), encontrando una disminución ($p<0,05$) de los valores de este índice en los estadios III y V de Tanner respecto al inicio del estudio (tabla 16, figura 26). No existen cambios a lo largo del seguimiento en los índices glucosa/Insulina, insulinogénico, e índice QUICKI.

En la respuesta de insulina en la SOG, observamos una disminución significativa en el porcentaje de niñas con un pico de Insulina > 150 mUI/ml y en el porcentaje de niñas con unos valores de la insulina a los 120 minutos superiores a 75 mUI/ml.

3. Estudio del Metabolismo lipídico (tabla 17).

Al inicio y a lo largo del estudio, los valores de triglicéridos y del colesterol total fueron normales en los grupos estudiados. Tan solo una paciente presentó unos valores de TG elevados con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia y 4 pacientes tenían antecedentes familiares de hipercolesterolemia familiar heterocigota.

En el GP al inicio del estudio el 46,2% presentaban unos valores del C-HDL por debajo de 40 mg/dl, en el estadio III de Tanner el 30,8%, y en el estadio V el 20%. Existe un aumento ($p<0,05$) de los valores del C-HDL durante el seguimiento y en el estadio V de Tanner existe una disminución ($p<0,05$) en el cociente CT/C-HDL y de TG/C-HDL y un aumento ($p<0,05$) del cociente C-HDL/C-LDL en el grupo de obesas con pérdida ponderal.

Tabla 17. Niveles de triglicéridos (TG), Colesterol total (CT), C- HDL, C-LDL, y cocientes de riesgo. # = diferencias significativas a lo largo del seguimiento respecto al inicio del estudio.

| | Tanner II | Tanner III | Tanner V |
|---------------------------|------------------|-------------------|-----------------|
| TG (mg/dl ± DE) | 65,3±26 | 61,8±17 | 73,2±25 |
| CT (mg/dl ± DE) | 160,4±41 | 158,7±28 | 147,8±23 |
| C-HDL (mg/dl ± DE) | 39,8±10 | 46,5±12# | 47,4±10# |
| C-LDL (mg/dl ± DE) | 104,0±39 | 111,1±36 | 87±22 |
| CT/C-HDL | 4,1±1 | 3,7±1# | 3,5±1# |
| C-HDL/C-LDL | 0,44±0,1 | 0,47±0,1 | 0,51±0,1# |
| TG/C-HDL | 1,6±0,8 | 1,4±0,6# | 1,4±0,6# |

E. SÍNDROME METABÓLICO

Según los criterios de Cook (26) la prevalencia de síndrome metabólico en nuestro grupo fue del 16% (4/25) al inicio del estudio, del 5% (1/20) a los 12 meses de seguimiento y ninguna niña cumplía criterios de síndrome metabólico a los 24 meses de seguimiento. La paciente con criterios de SM a los 12 meses no había presentado pérdida ponderal (IMC basal 3,53 DE y a los 12 meses 3,50 DE).

1. Acantosis nigricans.

El porcentaje de niñas con acantosis nigricans a lo largo del seguimiento fue en Tanner II del 33,3% (5/15), en Tanner III del 30,7% (4/13) y en el estadio V de Tanner del 33,3% (3/9).

2. Hipertensión arterial.

Al inicio del estudio el 16,7% de las pacientes presentaban HTA sistólica, a los 12 meses el 4,8% y a los 24 meses ninguna paciente. Las 3 pacientes que normalizan la TA tenían una pérdida ponderal durante el seguimiento de > 1 DE de IMC.

3. Esteatosis hepática.

Encontramos al inicio del estudio tres pacientes con esteatosis hepática (IMC de 6,6; 4,7 y 4,4 DE). En el estadio III de Tanner dos niñas mantenían la esteatosis hepática y en el estadio V de Tanner ninguna niña la presentó.

F. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL.

I. BAILARINAS

a) Masa grasa (Tabla 18)

Encontramos una disminución ($p < 0,01$) en la masa grasa corporal total, del % de grasa corporal total, de la masa grasa del tronco y la masa grasa de extremidades superiores e inferiores en las bailarinas respecto al grupo control durante todo el seguimiento (figura 27,29). El porcentaje de grasa de tronco se encontró disminuido respecto a los controles durante todo el seguimiento ($p < 0,01$) en los estadios II y V y ($p < 0,05$) en el estadio III de Tanner. Sin embargo, el porcentaje de masa grasa de las extremidades fue similar al control en todos los grupos y momentos del estudio.

En cuanto al ratio grasa tronco/extremidades, fue menor en las bailarinas respecto al grupo control en el mismo estadio puberal ($p < 0,01$) en el estadio II y ($p < 0,05$) en los estadios III y V de Tanner. (Tabla 18).

Tabla 18. *Análisis de la masa grasa y la distribución regional de la masa grasa en las bailarinas durante la pubertad.* ** ($p < 0,01$); * ($p < 0,05$). Diferencias respecto al grupo control. EE: extremidades, SS: superiores, II: inferiores, RGTE: ratio grasa tronco/extremidades.

| | Tanner II | | Tanner III | | Tanner V | |
|-----------------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | Bailarinas | Controles | Bailarinas | Controles | Bailarinas | Controles |
| Grasa total (Kg) | 4,9±2** | 10,2±4 | 7,4±1,2* | 14,6±3 | 10,5±3** | 15,1±3 |
| Grasa tronco (Kg) | 1,6±0,7** | 2,3±0,9 | 2,6±1* | 4,4±3 | 3,7±1** | 6±1 |
| Grasa EESS (Kg) | 0,6±0,4** | 1,4±0,9 | 0,9±0,4** | 1,3±0,3 | 1,2±0,6 * | 1,8±0,5 |
| Grasa EEII (Kg) | 2,3±1 ** | 4,7±2 | 3,7±1* | 4,9±1 | 4,3±1** | 6,7±1 |
| % Grasa tronco | 30,1±5** | 36,1±5 | 32,1±2* | 38,4±3 | 35,1±3** | 39,7±3 |
| % Grasa Extremidades | 62,6±16 | 59,5±3 | 57,6±3 | 58,3±5 | 56,9±3 | 56,9±3 |
| RGTE | 0,50±0,1** | 0,58±0,08 | 0,54±0,06* | 0,61±0,06 | 0,62±0,1* | 0,72±0,1 |

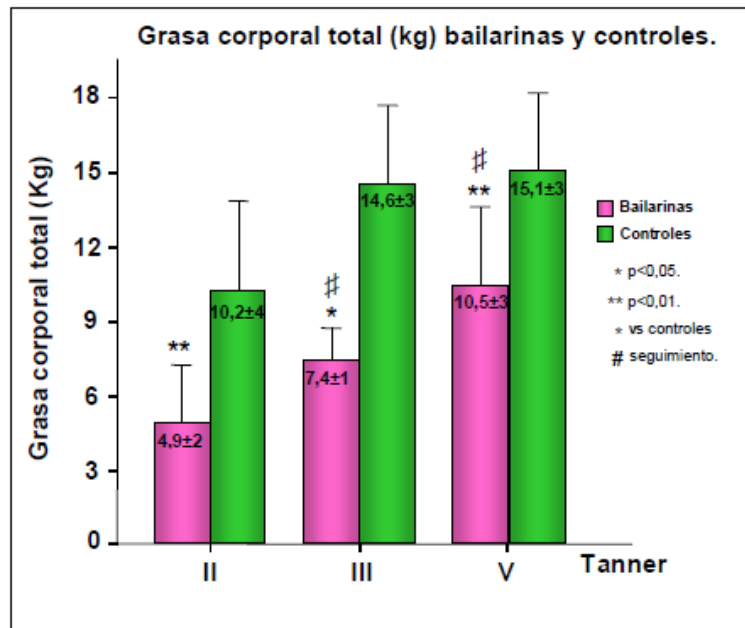


Figura 27. Grasa corporal total en las bailarinas y controles durante la pubertad.

a) Masa muscular (Tabla 19)

Observamos un aumento ($p<0,05$) de la masa muscular total y de las extremidades superiores al inicio del estudio en el grupo de bailarinas respecto al grupo control del mismo estadio puberal (figura 30).

La masa muscular de las extremidades inferiores y el porcentaje de masa muscular de extremidades se encontraron aumentadas ($p<0,01$ y $p<0,05$ respectivamente) durante todo el seguimiento, en las bailarinas respecto al grupo control del mismo estadio puberal. El porcentaje de masa muscular en el tronco fue similar al control en todos los grupos y momentos del estudio.

En cuanto al ratio músculo tronco/extremidades, fue menor ($p<0,01$) al inicio y ($p<0,05$) en los estadio III y V de Tanner, en las bailarinas durante todo el seguimiento respecto al grupo control (Tabla 19).

Tabla 19. Análisis de la masa muscular y la distribución regional de la masa muscular en las bailarinas durante la pubertad. ** (p<0,01); * (p<0,05) Diferencias respecto al grupo control;

M: Músculo. EE: extremidades, SS: superiores, II: inferiores, RMTE: ratio músculo tronco/extremidades.

| | Tanner II | | Tanner III | | Tanner V | |
|---------------------------|-------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | Bailarinas | Controles | Bailarinas | Controles | Bailarinas | Controles |
| M. total (x±DE) | 27,1±4* | 23,9±2 | 30,4±3 | 30,1±3 | 34,2±3 | 33,0±4 |
| M. tronco (x±DE) | 11,7±1 | 11,3±2 | 13,9±1 | 13,2±1 | 15,6±1 | 16,7±1 |
| M. EESS (x±DE) | 2,5±0,5* | 2,1±0,2 | 2,7±0,3 | 2,8±0,5 | 2,9±0,3 | 3±0,3 |
| M. EEII (x±DE) | 10,1±1** | 8,3±1 | 10,9±1** | 9,4±1 | 13,0±1** | 11,8±0,7 |
| % M. tronco (x±DE) | 43,8±2 | 44,7±1 | 45,7±1 | 46,3±1 | 45,8±2 | 47,6±1 |
| %M.Ext (x±DE) | 46,9±3** | 43,9±1 | 45,1±2* | 43,2±1 | 46,2±2* | 43,0±2 |
| RMTE (x±DE) | 0,94±0,08** | 0,03±0,04 | 1,01±0,08* | 1,08±0,06 | 0,97±0,06* | 1,09±0,1 |

b) Densidad mineral ósea (tabla 20):

Analizamos la masa ósea en el grupo de bailarinas en los diferentes estadios puberales y en el grupo control, no encontrando diferencias significativas en ningún momento del estudio, según se muestra en la tabla 20.

Tabla 20. Densidad mineral ósea (DMO) en las bailarinas durante la pubertad.

** (p<0,01); * (p<0,05) Diferencias respecto al grupo control. E: extremidad, S: superior, I: inferior, D: derecha, I: izquierda, EEII: extremidades inferiores.

| DMO | Tanner II | | Tanner III | | Tanner V | |
|-------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | Bailarinas | Control | Bailarinas | Control | Bailarinas | Control |
| Corporal total | 0,888±0,05 | 0,870±0,07 | 0,963±0,05 | 0,949±0,06 | 1,035±0,05 | 0,077±0,06 |
| v-lumbar | 0,101±0,01 | 0,102±0,01 | 0,107±0,01 | 0,112±0,01 | 0,115±0,1 | 0,126±0,01 |
| Cadera total | 0,702±0,06 | 0,707±0,09 | 0,793±0,07 | 0,789±0,10 | 0,876±0,05 | 0,922±0,09 |
| Cuellofemoral | 0,661±0,05 | 0,668±0,08 | 0,738±0,06 | 0,718±0,08 | 0,798±0,05 | 0,851±0,09 |
| Trocantérea | 0,565±0,06 | 0,565±0,07 | 0,666±0,06 | 0,640±0,09 | 0,723±0,05 | 0,706±0,06 |
| Intertrocantérea | 0,781±0,08 | 0,788±0,11 | 0,879±0,08 | 0,899±0,12 | 0,981±0,06 | 1,050±0,10 |
| Wards | 0,632±0,08 | 0,611±0,08 | 0,668±0,09 | 0,730±0,11 | 0,756±0,08 | 0,841±0,12 |
| ESD | 0,610±0,03 | 0,610±0,03 | 0,653±0,02 | 0,660±0,05 | 0,684±0,04 | 0,708±0,03 |
| ESI | 0,601±0,03 | 0,599±0,04 | 0,641±0,03 | 0,697±0,10 | 0,682±0,04 | 0,708±0,03 |
| EID | 0,925±0,06 | 0,924±0,08 | 1,032±0,07 | 0,983±0,09 | 1,134±0,07 | 1,146±0,07 |
| EEII | 0,931±0,06 | 0,933±0,07 | 1,045±0,06 | 0,992±0,09 | 1,137±0,07 | 1,150±0,07 |

2. OBESAS

a) Masa grasa.

Encontramos un aumento ($p<0,01$) de la masa grasa en todas las localizaciones analizadas [total (G), tronco (GT), extremidades superiores (GES) e inferiores (GEI)], así como un del % de grasa del tronco (PGT) y del % de grasa corporal total (PGCT) en el grupo de adolescentes obesas respecto al grupo control del mismo estadio puberal durante todo el seguimiento. El % de grasa de extremidades (GE) fue normal y el ratio GT/GE se encontraba aumentado ($p<0,05$) durante todo el estudio (tabla 21).

En el grupo con pérdida ponderal mantenida encontramos durante el seguimiento un incremento de la GCT durante la progresión de la pubertad, al igual que en el grupo control pero con una disminución ($p<0,05$) del % GCT en el estadio III de Tanner, y una disminución no significativa en el estadio V de Tanner (figura 28,29).

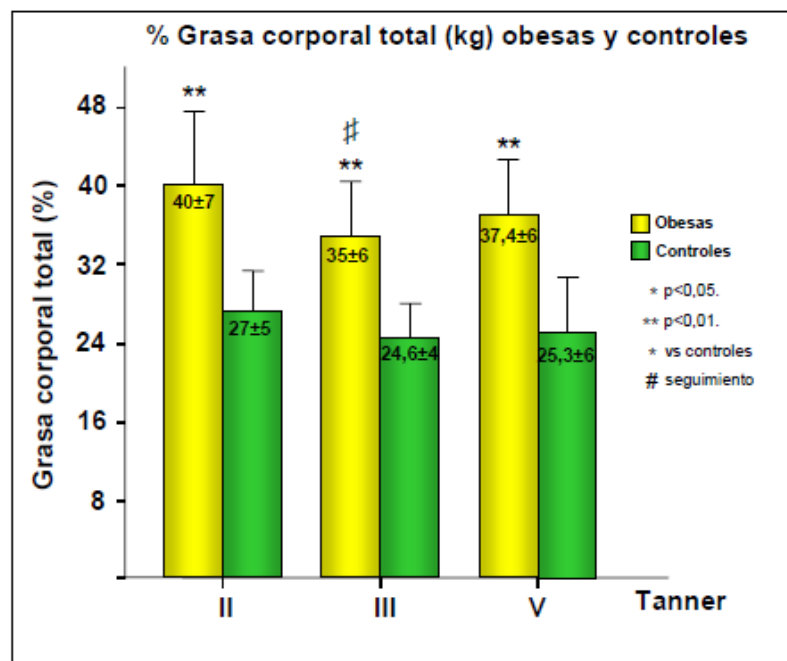


Figura 28. Porcentaje de grasa corporal total en obesas con pérdida ponderal y controles durante la pubertad.

Tabla 21: Masa grasa en obesas con pérdida ponderal.

*= diferencias respecto al grupo control.; G: Grasa: GT: Grasa tronco; GE: Grasa extremidades.

* p<0,05; ** p<0,01, RGTE: ratio grasa tronco/extremidades.

| Grasa | Tanner II | | Tanner III | | Tanner V | |
|------------------|------------------|---------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|
| | Controles | Obesas | Controles | Obesas | Controles | Obesas |
| Total | 10,2±4 | 22,7±7* | 14,6±3 | 19,5±6* | 15,1±3 | 27,1±9* |
| % G.Total | 27,5±5 | 40±7* | 24,6±4 | 35±6* | 25,3±6 | 37±6* |
| GT | 2,3±1 | 9,2±2* | 4,4±3 | 8 ± 3* | 6 ± 1 | 11,6±3* |
| EES | 1,3±0,7 | 3,5±1* | 1,3±0,3 | 2,7±1* | 1,8±0,5 | 3,7±1,8* |
| EEII | 4,7±2 | 9,1±3* | 4,9±1 | 7,9±2* | 6,7±1,8 | 10,9±3* |
| % GT | 36,1±5 | 40,7±2* | 36,3±5 | 40,5±3* | 39,7±3,6 | 43,0±2* |
| % GE | 59,5±3 | 55,3±3 | 56,5±14 | 55,1±3 | 55,2±3 | 53,6±2 |
| RGTE | 0,581±0,08 | 0,741±0,09* | 0,732±0,42 | 0,740±0,11* | 0,726±0,11 | 0,806±0,08 |

Observamos una correlación negativa (p<0,01) durante todo el seguimiento de la grasa total, de tronco y de extremidades con el índice HDL/LDL y negativa con el índice CT/HDL.

b) Masa muscular.

Encontramos un aumento (p<0,01) de la masa muscular total, del tronco, de las extremidades superiores e inferiores en todos los grupos estudiados respecto al grupo control, durante todo el estudio. Además observamos un incremento (p<0,01) de la masa muscular en todas las localizaciones durante el seguimiento (tabla 22, figura 30).

Tabla 22. Masa muscular en obesas.

* = diferencias respecto al grupo control. * p<0,05, ** p<0,01; EESS: extremidades superiores, II:

inferiores, MT: músculo tronco, ME: músculo extremidades, RMTE: ratio M tronco/extremidades.

| | Tanner II | | Tanner III | | Tanner V | |
|-----------------------|------------------|---------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|
| | Controles | Obesas | Controles | Obesas | Controles | Obesas |
| Músculo total | 23,9±2 | 32,3±5** | 30,1±5 | 33,6±5** | 33±4 | 38,6±5** |
| Músculo tronco | 11,3±2 | 14,7±2** | 13,2±1 | 15,0±2** | 16,7±1 | 18,6±2** |
| Músculo EESS | 2,1±0,2 | 2,9±0,6** | 2,8±0,5 | 2,9±0,5** | 3,0±0,3 | 3,3±0,6** |
| Músculo EEII | 8,3±1 | 11,6±2** | 9,4±0,5 | 11,9±1** | 11,8±0,7 | 13,5±2** |
| % MT | 44,7±1 | 45,5±1 | 46,3±1 | 45±6 | 48±2 | 48,5±1 |
| % ME | 43,9±1 | 44,8±1 | 41,54±6 | 44,3±1,8 | 42±1,4 | 43,45±1 |
| RMTE | 1,03±0,04 | 1,01±0,05 | 1,09±1,1 | 1,02±0,16 | 1,13±0,06 | 1,11±0,07 |

c) Densidad mineral ósea.

Al inicio del estudio encontramos un aumento significativo ($p<0,01$) de la densidad mineral ósea (DMO) en el grupo de obesas respecto al grupo control del mismo estadio puberal en la cadera total, cuello femoral, triángulo de Wards, y en las extremidades inferiores; sin embargo, no encontramos diferencias en el resto de localizaciones analizadas (tabla 23).

La DMO persistía elevada en el cuello femoral ($p<0,05$) en el estadio III de Tanner, y no observamos diferencias en la DMO de todas las regiones analizadas en el estadio V de Tanner respecto al grupo control (tabla 23).

Encontramos al inicio del estudio una asociación positiva entre la DMO y la masa muscular en las extremidades inferiores ($r=0,542$, $p<0,05$).

Tabla 23. Densidad mineral ósea (DMO) en obesas durante la pubertad.

*= diferencias respecto al grupo control; * $p<0,05$, * * $p<0,05$. T=total, v: volumétrica, T: trocantérea, I: intertrocantérea, ESD: extremidad superior derecha, ESI: extremidad superior izquierda, EID: extremidad inferior derecha, EII: extremidades inferiores.

| | Tanner II | | Tanner III | | Tanner V | |
|-----------------------|--------------|--------------|------------|-------------|-------------|------------|
| | Controles | Obesas | Controles | Obesas | Controles | Obesas |
| DMO corporal t | 0,879±0,07 | 0,911±0,07** | 0,949±0,06 | 0,975±0,09* | 1,077±0,06 | 1,077±0,08 |
| v-DMO lumbar | 0,109 ± 0,01 | 0,102±0,01 | 0,112±0,01 | 0,118±0,01 | 0,125±0,006 | 0,126±0,01 |
| DMO Cadera-t | 0,707 ± 0,09 | 0,773±0,09** | 0,789±0,1 | 0,833±0,1 | 0,924±0,09 | 0,931±0,08 |
| DMO Cuello | 0,668 ± 0,08 | 0,737±0,09** | 0,71±0,08 | 0,783±0,09* | 0,851±0,09 | 0,849±0,08 |
| DMO-T | 0,565± 0,07 | 0,602±0,09** | 0,789±0,09 | 0,833±0,10 | 0,706±0,06 | 0,811±0,2 |
| DMO-I | 0,788 ± 0,1 | 0,848±0,1** | 0,899±0,1 | 0,920±0,1 | 0,972±0,1 | 0,952±0,1 |
| DMO Wards | 0,611 ± 0,08 | 0,699±0,1** | 0,701±0,1 | 0,762±0,1 | 0,841±0,1 | 0,853±0,1 |
| DMO ESD | 0,610 ± 0,03 | 0,615±0,04 | 0,697±0,05 | 0,646±0,05 | 0,708±0,03 | 0,711±0,04 |
| DMO ESI | 0,599 ± 0,04 | 0,625±0,06** | 0,697±0,1 | 0,643±0,05 | 0,708±0,03 | 0,714±0,06 |
| DMO EID | 0,924 ± 0,08 | 0,999±0,1** | 0,983±0,09 | 1,052±0,1 | 1,146±0,07 | 1,162±0,09 |
| DMO EII | 0,937 ± 0,07 | 1,010±0,09** | 0,992±0,09 | 0,911±0,2 | 1,150±0,07 | 1,163±0,1 |

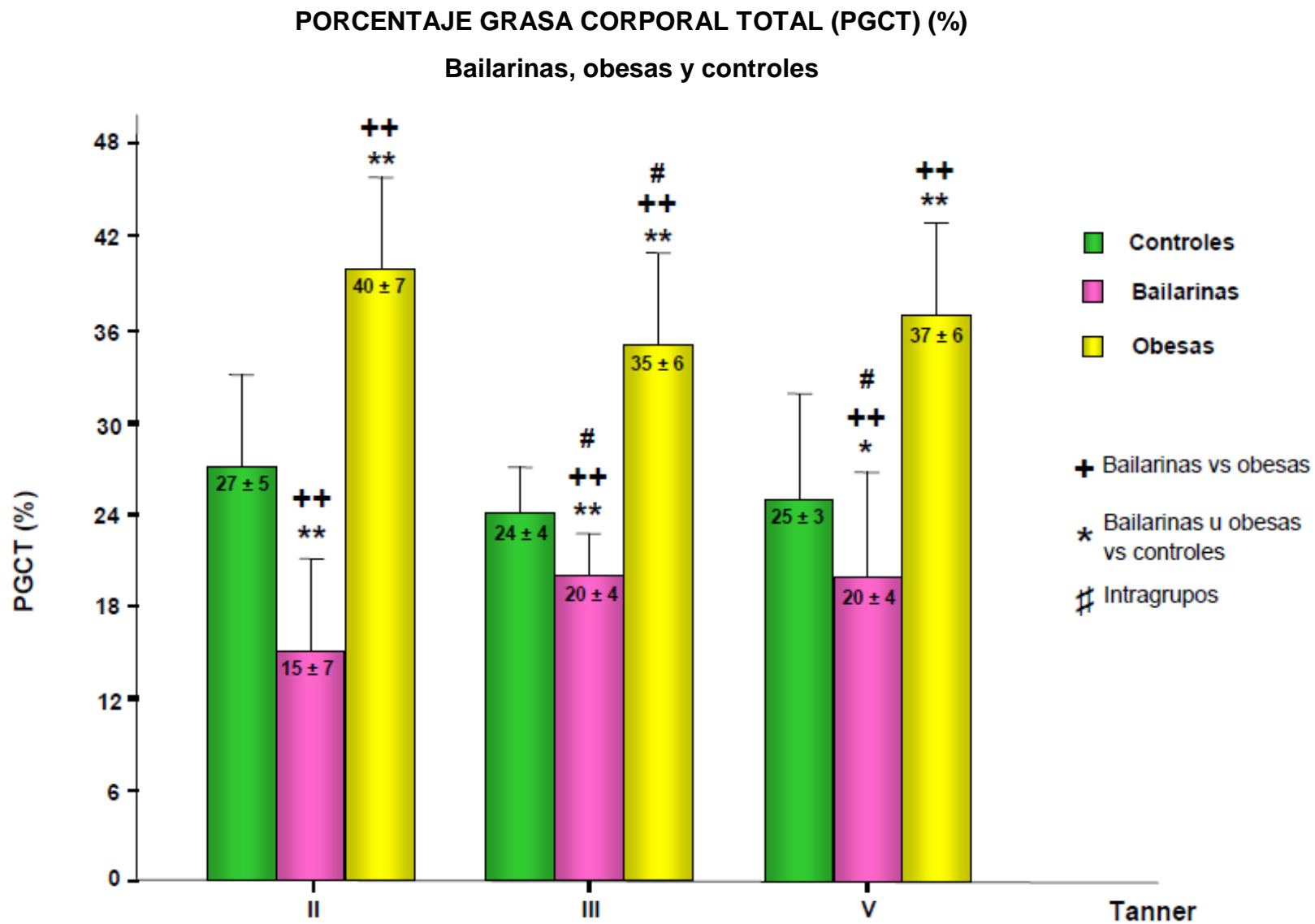


Figura 29. Porcentaje de grasa corporal total en bailarinas, obesas con pérdida ponderal y grupo control durante la pubertad.

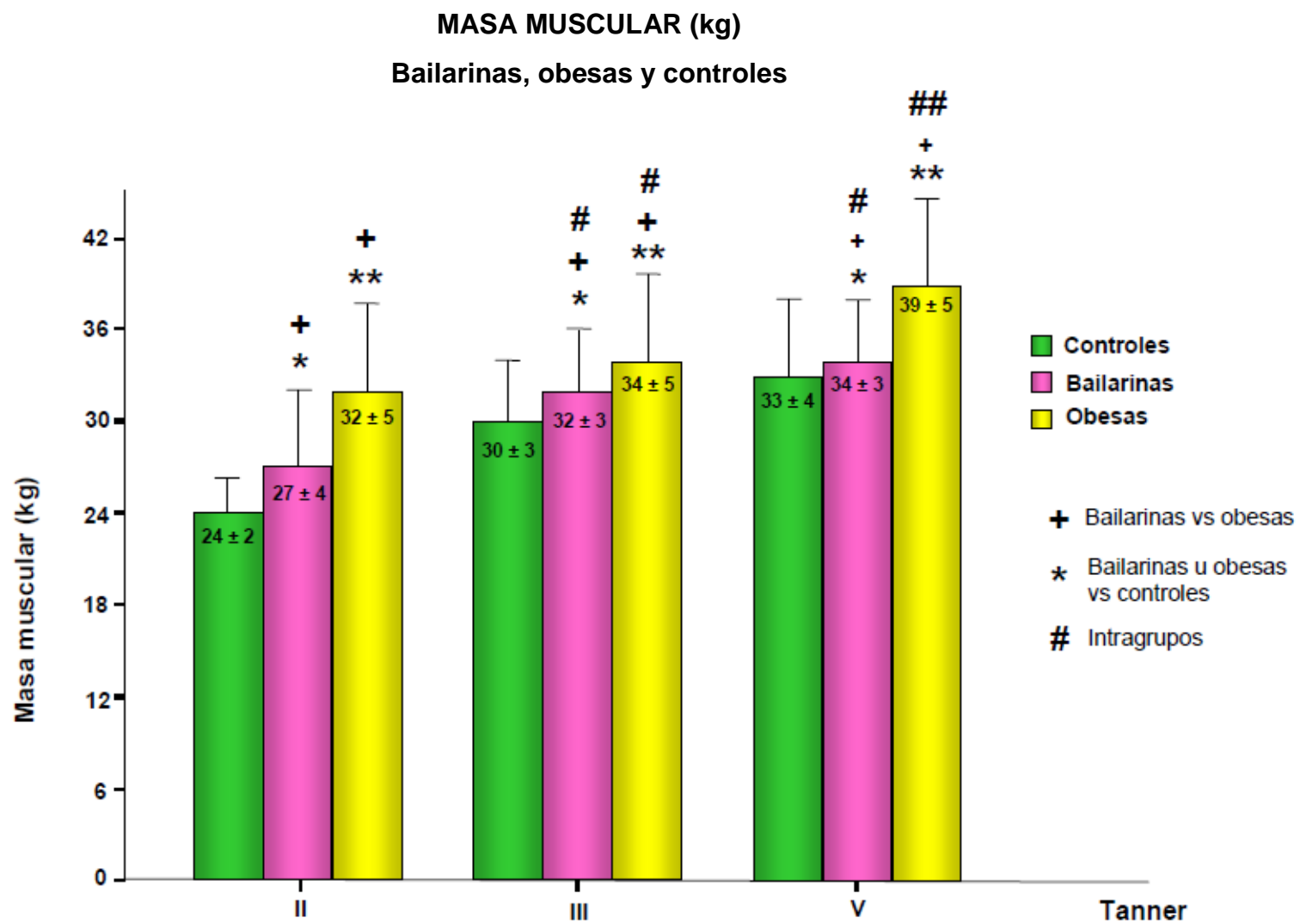


Figura 30. Masa muscular en bailarinas, obesas con pérdida ponderal y grupo control durante la pubertad.

VI. DISCUSIÓN

La edad cronológica media de las bailarinas al inicio de este estudio (comienzo de la pubertad), fue dos años mayor respecto al grupo de pacientes obesas, siendo estas últimas un año más jóvenes que la media poblacional general al comienzo de la pubertad. Esta diferencia, se debe fundamentalmente, al diferente ritmo de maduración ósea de los grupos al inicio del estudio. La maduración ósea, en el grupo de bailarinas, se encuentra retrasada en torno a un año respecto a la edad cronológica, con mantenimiento de este retraso a lo largo del seguimiento. En el grupo de pacientes obesas encontramos una maduración ósea acelerada, con una diferencia media entre la edad ósea y la edad cronológica entre año y año y medio durante todo el estudio. Diferentes factores influyen en la maduración ósea como son, el estado nutricional y el porcentaje de grasa corporal, así como el grado de actividad física, entre otros (183).

En el grupo de bailarinas encontramos al inicio del estudio un IMC normal, pero con una disminución significativa de la grasa corporal total (GCT) en todas las localizaciones respecto al grupo control. En el grupo de obesas, el IMC y la GCT se encontraba al inicio del estudio elevada en todas las regiones analizadas. Estas diferencias en el IMC y en la grasa corporal pueden determinar la diferente edad de comienzo de la pubertad en estos grupos.

Durante el seguimiento, observamos en el grupo de bailarinas una mejoría significativa del IMC manteniéndose en valores dentro de la normalidad. Además, observamos un aumento significativo de la GCT como sucede durante la pubertad en niñas sanas; sin embargo, respecto al grupo control del mismo estadio puberal, la GCT estaba significativamente disminuida. En las pacientes obesas, encontramos una disminución del IMC y de la grasa corporal total en el grupo con pérdida ponderal (GP) durante la evolución de la pubertad. Estos cambios del IMC y de la grasa corporal como se detallará más adelante, determinarán modificaciones además de en la edad de comienzo, en la progresión de la pubertad y, en la edad de aparición de la menarquia.

Aunque los mecanismos de inicio de la pubertad no son todavía totalmente conocidos (139), un gran número de estudios establecen la relación entre el comienzo de la pubertad y la grasa corporal en mujeres (139,181). Ya en el año 1970 (182) se publicó “la hipótesis de la masa crítica de grasa”, por la cual sería necesario un porcentaje de grasa corporal mínima para la aparición de la menarquia, con unos depósitos mínimos para la movilización fácil de energía, necesaria para la aparición de ovulación y de los ciclos menstruales. Asimismo, las niñas con más peso maduran sexualmente antes, existiendo una correlación más estrecha de la grasa corporal y el índice de masa corporal con el estadio madurativo (o edad ósea), que con la edad cronológica (184,185). Por otro lado, la hipótesis de la masa crítica de grasa, ha sido cuestionada y debatida por otros autores con evidencias contradictorias. Estudios longitudinales sugieren, que las adolescentes que maduran sexualmente temprano tienen un mayor contenido de grasa corporal y mayor IMC que las niñas de la misma edad que maduran tardíamente. Esto es atribuible a los cambios hormonales, como los niveles de estrógenos, entre otros, asociados a la maduración sexual (185,186). Diferentes estudios muestran que un gran número de factores como la predisposición genética, la dieta y el estado nutricional, las condiciones socioeconómicas, el ejercicio, el estado general de salud y el clima, entre otros, actuarían en combinación influyendo en la maduración sexual (187). Esto podría explicar la diferencia observada en nuestras pacientes en la edad de comienzo de la pubertad, así como en la edad de aparición de la menarquia, y la variabilidad en el tiempo de pubertad.

El porqué el tiempo de maduración está tan directamente relacionado con la grasa corporal y la obesidad, no está todavía suficientemente establecido. Una posibilidad es, que los maduradores tempranos precisen un balance energético positivo más precoz que los maduradores tardíos. También es posible que los maduradores tempranos acumulen más grasa por unos niveles de estrógenos más elevados (186).

Muchos factores pueden contribuir a la aparición de la menarquia temprana, y el factor genético es probablemente el que más influencia tiene. El inicio de la pubertad puede representar un marcador sensible de las interacciones entre las condiciones ambientales y la susceptibilidad genética (187). El factor individual medioambiental más importante que afecta al tempo de crecimiento y a la pubertad es la nutrición (188,189).

La maduración ósea y la cantidad de grasa corporal pueden determinar el inicio y progresión de la pubertad a través de mecanismos hormonales como son la leptina, que se ha demostrado elevada en las adolescentes con sobrepeso, como se comentará más adelante (190,191,192). De hecho cada incremento de 1 mg/ml en los niveles de leptina se ha relacionado con el adelanto de un mes en la edad de la menarquia (193,194).

Las bailarinas de ballet clásico muestran un patrón de crecimiento y pubertad caracterizado, por un retraso de la maduración ósea y un retraso puberal, pero sin afectación de la talla final (195,196). En nuestro estudio, encontramos en el grupo de bailarinas un retraso mantenido en la maduración ósea, una velocidad de crecimiento normal y, un retraso en la edad de la menarquia de un año en comparación con el grupo control, siendo el intervalo de la pubertad (o tiempo que transcurre entre el inicio de la pubertad y la aparición de la menarquía) más prolongado. La maduración ósea progresó lentamente sobre un largo periodo de tiempo, y realizaron un “catch-up” compensatorio con una recuperación del potencial de crecimiento conforme la pubertad progresa, de manera que el pronóstico de talla fue mejorando a lo largo del estudio.

Georgopoulos et al demostraron que las gimnastas de élite, compensan la pérdida de estirón de crecimiento durante la pubertad con una aceleración tardía del crecimiento lineal, y que a pesar del retraso de la maduración ósea la talla que alcanzan es superior a la talla genética (197). Asimismo, la intensidad del ejercicio y el bajo consumo energético, según el tipo y la cantidad de entrenamiento, la edad temprana de comienzo del ejercicio, las alteraciones menstruales previas, la disminución del IMC o la disminución del porcentaje de grasa corporal, los hábitos alimentarios patológicos y el estrés psicológico se han sugerido como factores que determinan irregularidades menstruales en atletas y, una edad más tardía de aparición de la menarquia (198,199) *Courteix et al* (200) mostraron en su estudio que las gimnastas de rítmica de élite, presentan una disminución de la grasa corporal, un alto estrés competitivo y probablemente un balance energético bajo que pueden determinar un retraso de la pubertad.

Castelo- Branco et al (201) demostraron que el comienzo temprano de una elevada intensidad de entrenamiento retrasa la edad de la menarquia en las bailarinas, incrementa la prevalencia de oligomenorrea y amenorrea respecto a las niñas controles, así como un retraso en el desarrollo ponderoestatural y trastornos del comportamiento alimentario.

En el grupo de adolescentes obesas estudiadas, observamos una disminución significativa del IMC a lo largo del seguimiento, probablemente debido al asesoramiento intensivo con evaluaciones mensuales. Varios estudios relacionan el éxito terapéutico en el tratamiento de la obesidad cuando se establece un seguimiento estrecho **(291)**. En este grupo, encontramos un pico máximo de velocidad de crecimiento en el primer año del estudio, coincidiendo entre los estadios II y III de Tanner, además de un crecimiento por encima del percentil 50 según la edad cronológica y la edad ósea. Debido a esto, a pesar de un comienzo temprano de la pubertad y de la edad de la menarquia, no afecta a la talla final. Al igual que lo descrito por *Stanley MG et al* **(206)**, encontramos en este grupo una edad más temprana de comienzo de la pubertad con un intervalo entre el comienzo de la misma y la aparición de la menarquia, algo disminuido respecto al intervalo normal en niñas no obesas **(202-204)**. Estudios longitudinales clásicos han demostrado que la media de tiempo entre el inicio de la pubertad, definido como el estadio II de Tanner y la edad de aparición de la menarquia varía entre 2 y 2,3 años **(202-204)**. Además, se ha visto mayor variabilidad en el inicio de la pubertad que en el de la edad de aparición de la menarquia, lo que sugiere un fenómeno compensatorio que regula la duración de la pubertad. Diferentes estudios afirman que la duración de la pubertad en pacientes obesas depende de la edad de su inicio. En efecto, cuanto más temprana aparece, más prolongada es su duración **(203)**.

Los datos de este estudio y las diferencias encontradas entre ambos grupos y con respecto al grupo control, ponen de manifiesto la posible influencia de los factores ambientales como la nutrición y el ejercicio físico, entre otros, en el desarrollo de la pubertad.

El mantenimiento de un balance calórico y proteico equilibrado es esencial para el crecimiento de los niños, tanto deportistas como sedentarios. Cuando se consumen dietas hipocalóricas aumenta la degradación de las proteínas endógenas, y esto afecta a las proteínas musculares no contráctiles. Así, en los jóvenes con entrenamiento preferente de fuerza o resistencia, las necesidades aconsejadas de proteínas pueden incluso duplicarse. Por tanto, si hay un consumo crónico de dietas bajas en energía en estos jóvenes, podría retrasarse el crecimiento y el desarrollo, lo que repercute negativamente en el rendimiento físico del entrenamiento **(207)**.

En niños y adolescentes temerosos de ser obesos se ha detectado que restringen las calorías de la dieta. Igualmente ocurre en determinados deportes como la gimnasia rítmica, el patinaje artístico, el ballet clásico o la lucha; en éstos cuyas exigencias de control del peso llevan aparejadas a menudo consumos energéticos fuera de control, se observan dietas deficientes en algún macro o micronutriente **(208)**.

La energía aportada en las bailarinas fue suficiente para el correcto crecimiento y desarrollo, para el sexo y la edad, y se superó en todas las valoraciones la recomendación de ingerir al menos 38 Kcal/kg para las mujeres de esta franja de edad **(209)**; sin embargo, fue insuficiente para el alto grado de actividad física que realizaban. El aporte proteico fue alto en las bailarinas, planteándose que éstas, como otros tipos de deportistas, podrían requerir aportes superiores que las homólogas sedentarias **(210)**. En el grupo de bailarinas la grasa saturada superó ligeramente las recomendaciones, el aporte de grasa poliinsaturada no las alcanzó y de moniinsaturada se situó dentro del margen recomendado **(211)**.

Los hidratos de carbono deben ser repuestos después del ejercicio mediante la alimentación adecuada, pues, de no ser así el músculo agotaría sus reservas y se comprometería la capacidad de desarrollar ejercicios de alta potencia muscular, ya que metabolizando grasas no podemos desarrollar ejercicios de alta intensidad. La ingesta de hidratos de carbono en el grupo de bailarinas durante el estudio se encuentra ligeramente por debajo de las recomendaciones, de ahí la importancia en ofrecer un asesoramiento nutricional en la población deportista **(212)**.

Respecto a la ingesta diaria total de colesterol, el grupo de bailarinas consumían una dieta en colesterol por encima de las recomendaciones de la American Heart Association **(213)**. Diversos trabajos experimentales y epidemiológicos han demostrado que las dietas ricas en colesterol, elevan los niveles de colesterolemia **(214)**. La capacidad de absorción del colesterol en el intestino humano está limitada al 40-50% de lo ingerido, con amplias diferencias intra e interindividuales. El consumo diario de colesterol no debe sobrepasar los 300 mg/día o 100 mg/1000 Kcal al día **(215)**.

La fibra debe formar parte importante de la alimentación de la adolescente, a través de su incorporación con los hidratos de carbono. En nuestro estudio, presentaron una deficiencia de fibra en la dieta. Las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría son de 0,5 g/Kg de peso después del año de vida, aunque cifras de hasta 26 g/día en adolescentes **(211)** parecen cifras seguras no capaces de motivar pérdidas de ingreso energético **(216)**.

Respecto a la ingesta de minerales, sólo se observaron casos puntuales de ingesta marginal de hierro, pero aparecen más casos a medida que las bailarinas se hacen más autónomas, y eligen más sus comidas sin supervisión de sus padres. Es conocido que el aporte inadecuado de hierro aumenta la incidencia de anemia, y por tanto, altera el transporte de oxígeno, lo que conlleva a un deficiente rendimiento deportivo (217). Al igual que en nuestro trabajo, la deficiencia de hierro en la dieta ha sido descrita por otros autores en adolescentes deportistas (218).

La incidencia de anemia es más frecuente en deportes de resistencia que en deportes de fuerza, debido a que el entrenamiento con pesas no estimula la síntesis de mioglobina, no hay pérdidas asociadas al golpeo de los pies que generan microrroturas (hemólisis) y, en general, no se influye del mismo modo sobre las proteínas sanguíneas. El consumo de suplementos de hierro y de calcio por los adolescentes deportistas se asocia, en parte, a la preocupación por el riesgo de anemia o de fracturas debidas al ejercicio. Los suplementos de hierro se administran al 9% de los jóvenes y al 10,5% de las jóvenes deportistas (219).

El zinc es otro mineral de gran importancia para la actividad física. Su reserva principal es el músculo esquelético, y se relaciona con enzimas del metabolismo energético, así por ejemplo, la fosfatasa alcalina es una enzima zinc-dependiente. En nuestro estudio observamos deficiencia en zinc sólo en el último año de seguimiento. Hay que reseñar el trabajo realizado por *Van Loan et al* (220), en el que demostraron una disminución en la resistencia y la capacidad de trabajo físico al reducir los aportes de zinc y, secundariamente, sus niveles plasmáticos. La deficiencia de zinc en la dieta ya ha sido reflejada en la literatura en diferentes grupos de deportistas (221).

Las bailarinas presentaron un consumo deficitario de calcio. Para deportistas de alto nivel una ingesta deficitaria de calcio conlleva mayor riesgo de fracturas, ya que en la adolescencia el consumo de calcio es muy importante para conseguir un pico máximo de mineralización ósea. Por ello, algunos autores recomiendan suplementación con calcio en adolescentes deportistas (222). Otro mineral importante para la mineralización ósea, que forma parte de las membranas celulares y desempeña un papel fundamental en el metabolismo energético es el fósforo (223). En nuestro estudio, observamos un consumo adecuado de este mineral. Existen más factores que intervienen en la mineralización ósea como son: la edad, el índice de masa corporal, el desarrollo puberal, el tipo de hueso cortical o trabecular, el ejercicio físico y las características del mismo, y la presencia de alteraciones menstruales (224).

El consumo de dietas bajas en energía conduce de manera inevitable a deficiencias nutricionales, entre ellas de calcio. Esto dará lugar a una alta incidencia de fracturas de estrés cuando el aporte de este elemento en la dieta es deficitario (225). Las recomendaciones de ingesta de calcio en adolescentes deportistas y mujeres durante la pubertad, son según el “Food and Nutrition Board” de 1300 mgs al día entre los 9 y los 18 años de edad (211,37).

El magnesio es un micronutriente que es frecuentemente considerado marginal en la dieta. Aunque sus necesidades son reducidas, tiene un importante papel en la regulación del metabolismo corporal, tanto basal como en el ejercicio, y es fundamental en muchas de las reacciones celulares, actuando en más de 300 reacciones enzimáticas relacionadas con el metabolismo energético (glucogenolisis, β oxidación de los ácidos grasos, síntesis proteica y la de ATP, entre otras). Además, el magnesio es un regulador fisiológico de la estabilidad de la membrana, y participa en funciones neuromusculares, cardiovasculares, inmunes y hormonales (207). En nuestro estudio se ha observado una ingesta deficiente en este mineral.

Asimismo, las bailarinas presentaron una ingesta insuficiente de ácido fólico. El déficit de ácido fólico y de zinc puede inhibir el crecimiento y la reparación tisular, y si la deficiencia de estos nutrientes es crónica podría afectar al rendimiento deportivo de los jóvenes (226). Por otro lado, es sabido que un exceso de ácido fólico conduce a un déficit de vitamina B₁₂, alteraciones del sueño, trastornos gastrointestinales o del crecimiento, e incluso podría modificar el desarrollo de los tejidos (227).

El aporte de vitaminas liposolubles fue deficitario para la vitamina D, coincidiendo con lo descrito en el grupo de *Nuviala et al* (227). Sin embargo, las recomendaciones diarias para esta vitamina plantean el problema de que parte se sintetiza en la piel por la influencia de la luz solar. Es una vitamina necesaria para la absorción intestinal de calcio y fósforo, favoreciendo la mineralización del cartílago de crecimiento y su renovación ulterior. Por tanto, una ingesta deficitaria conlleva trastornos de la mineralización ósea y aumento del riesgo de fracturas (228).

Al igual que en otro trabajo realizado en adolescentes deportistas, las bailarinas presentaron una ingesta diaria insuficiente de vitamina E. La vitamina E es un potente antioxidante, siendo un excelente inhibidor de la peroxidación lipídica, además de tener efecto inmunomodulador e inhibidor de la adhesión plaquetaria. Por tanto, una ingesta deficitaria conlleva un aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares **(229)**. La vitamina E es uno de los principales nutrientes antioxidantes, y juega una función relevante en la protección de la membrana celular del daño oxidativo que conlleva el ejercicio **(209)**.

De los datos antropométricos analizados en el grupo de bailarinas se desprende que existe un correcto desarrollo biológico general **(230,231)**. El incremento de los diámetros bicondíleo del fémur y biepicondíleo del húmero indicarían un correcto desarrollo óseo; el de los perímetros de la pierna y del brazo contraído, un apropiado desarrollo muscular y, el de algunos pliegues, un correcto desarrollo del tejido adiposo.

En este punto, se podría decir que los pliegues abdominal, subescapular y supraespinal son los más sensibles al desarrollo biológico de las bailarinas, debido a que tienen una mayor variabilidad, mientras que los pliegues del tríceps, ileocrestal, muslo y pierna, se mantienen más estables a lo largo del desarrollo puberal de las bailarinas.

La leptina es una hormona secretada por el adipocito y se encuentra disminuida en situaciones de ayuno. Su producción se ve estimulada por el contenido adipocitario de triglicéridos, así como por la sobrealimentación y la hiperinsulinemia (232,188). La disminución de los valores de leptina en respuesta a situaciones de ayuno o deprivación de alimentos, es responsable además de la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (234) y de la alteración en el funcionamiento de otros ejes endocrinos. En el grupo de bailarinas, encontramos unos valores disminuidos de leptina debido a la disminución de los depósitos de grasa corporal, coincidiendo con datos previamente descritos en otras pacientes con depósitos de tejido graso bajos como ocurre en la anorexia nerviosa (235). De esta forma la leptina va a intervenir en la adaptación del metabolismo energético en relación a los cambios del peso corporal (236). Diferentes estudios han demostrado una elevada correlación positiva entre los niveles séricos de leptina, la grasa corporal total y el IMC en individuos sanos (237), así como en pacientes afectados de anorexia nerviosa (237,238). En este estudio, se encuentra una asociación entre las modificaciones de la grasa corporal y los cambios en los niveles de leptina, tanto en el grupo de bailarinas, como en las obesas.

De acuerdo a los datos publicados en diferentes estudios (239,240), se ha comprobado que los valores circulantes de leptina se incrementan significativamente a lo largo de la pubertad normal en las mujeres.

Por el contrario, las concentraciones del receptor soluble de leptina, que modula los niveles de leptina libre, considerada la forma activa (241) y la capacidad de señalización de la misma (242), disminuyen tras el inicio de la pubertad (243,244). La determinación del cociente leptina/sOB-R proporciona información más precisa acerca de los cambios en la biodisponibilidad de la misma, que la determinación aislada de leptina (245).

En la cohorte estudiada existe de forma mantenida un estado de hipoleptinemia en el grupo de bailarinas, y de hiperleptinemia en el grupo de obesas a lo largo de toda la pubertad.

En el grupo de bailarinas, la variación de los niveles de leptina y de su receptor siguen el mismo patrón que en la pubertad normal. El hallazgo de unos niveles de leptina bajos y receptor elevados en bailarinas, así como altos de leptina con receptor disminuidos en obesas coinciden con observaciones previas (246-248). Las modificaciones de dichos niveles en todos los grupos, se correlacionan con las variaciones de la grasa corporal y del IMC. Estos datos confirman la relación directa existente entre la disponibilidad energética, su acúmulo en el tejido adiposo, y la producción y la biodisponibilidad de la leptina.

A pesar de que se ha descrito que la grasa abdominal podría ser un determinante de los niveles de leptina, siendo mayor su secreción en los adipocitos localizados en el tronco (249), no encontramos ninguna influencia de la distribución regional de la masa grasa con los niveles de leptina, como ya se ha publicado por otros autores (250). Los niveles de leptina y de grasa corporal fueron en el grupo de bailarinas significativamente menores respecto al grupo control durante toda la pubertad, a pesar de que el estado de nutrición fue bueno, con un IMC normal que aumentó, al igual que la grasa corporal total y los niveles de leptina durante la evolución de la misma, como sucede en adolescentes sanas. Parece que la intensidad del ejercicio físico y el alto grado de entrenamiento, influyen en los depósitos bajos de grasa corporal, y por tanto, en los niveles disminuidos de leptina.

Diferentes estudios llevados a cabo en mujeres atletas de élite, muestran niveles disminuidos de leptina, lo cual puede estar relacionado con una insuficiente ingesta nutricional, aunque esta disminución podría estar también influenciada por el ejercicio físico (251). *Kaufman et al* observaron una correlación entre la baja tasa metabólica y los niveles bajos de leptina y la densidad mineral ósea, que podrían estar relacionados con los hábitos nutricionales de las bailarinas (252). *Courteix et al* mostraron que la hipoleptinemia en gimnastas de rítmica de élite, podría relacionarse con efectos osteogénicos directos, preservación del eje IGF-I y de los niveles de cortisol (253).

Nuestro grupo en publicaciones previas observan que los niveles de leptina podrían estar implicados en el retraso puberal y serían un buen marcador de la masa ósea en bailarinas y gimnastas de rítmica (254). En esta línea, en el grupo de bailarinas estudiadas, se encuentra una asociación positiva al final de la pubertad entre el receptor soluble de leptina y la densidad mineral ósea de las extremidades superiores, apoyando la hipótesis de la influencia de la leptina en la masa ósea, sin embargo, no parece que la hipoleptinemia mantenida en este grupo, determine una disminución de la mineralización ósea, y probablemente esto se deba al intenso ejercicio físico que realizan. Por todo esto, parece que los niveles de leptina son el vínculo crítico entre el tejido adiposo, los centros hipotalámicos que regulan el balance energético, y los centros relacionados con el sistema reproductor, y el hueso, y por tanto, una adecuada ingesta de energía sería necesaria para preservar la función reproductora (255).

La edad de inicio de la pubertad y de aparición de la menarquia fueron en el grupo de bailarinas algo retrasadas respecto al grupo control, aproximadamente de un año, debido al retraso en la maduración ósea y la progresión de la pubertad fue más prolongada con un estirón puberal más atenuado y prolongado, probablemente debido entre otros factores, a la disminución de la grasa corporal por el entrenamiento intenso y el ejercicio físico. Por tanto, otros mecanismos reguladores diferentes a la leptina y la grasa corporal informan al hipotálamo del estado nutricional del individuo, y desencadenan el comienzo de la pubertad. Sin embargo, esta hipoleptinemia puede ser una de las causas que influyen en el retraso en la edad de aparición y progresión de la pubertad, y en la edad de la menarquia más tardía.

Se ha demostrado que el receptor de leptina modula los niveles de leptina sugiriéndose que la leptina libre es la forma activa (256). En este estudio, los niveles del receptor soluble de leptina están elevados en el grupo de bailarinas respecto al grupo control, lo cual podría ser un mecanismo protector, y así mismo los valores disminuidos de la forma activa de leptina con menor biodisponibilidad de la misma, permitiría una mayor conservación de energía. Además el índice leptina/receptor de leptina se encontró disminuido en el grupo de bailarinas respecto al grupo control en todos los estadios puberales y hallamos una asociación significativa entre este ratio con el IMC. *Huang et al* sugirieron que el receptor soluble de leptina podría ser un mecanismo estabilizador, que regularía la biodisponibilidad de la leptina (256). *Tsao et al* observaron que en hombres delgados que realizan actividad física, tenían unos niveles elevados del receptor soluble de leptina y disminuidos de leptina (257).

En el grupo de pacientes obesas estudiado, existe un aumento muy significativo de los valores de leptina, y una disminución paralela del receptor respecto al grupo control del mismo estadio puberal, en todos los momentos del estudio analizados. Además, encontramos una disminución de los valores plasmáticos de leptina con un aumento de su receptor durante el seguimiento de la pubertad. Esto se explicaría por la disminución significativa de la grasa corporal, y la correlación positiva encontrada en este, y ampliamente descrita previamente entre la leptina, el IMC y la grasa corporal.

La secreción de insulina está determinada, al menos parcialmente, por el grado de adiposidad del organismo, y sus concentraciones plasmáticas son proporcionales a la cantidad de tejido graso corporal (259). Se ha demostrado la existencia de una estrecha relación entre insulina y leptina, así, una hiperinsulinemia prolongada estimularía la secreción de leptina.

En el grupo de adolescentes obesas estudiado, encontramos una correlación positiva significativa entre los valores de leptina e insulina a lo largo de la pubertad, que se mantuvo independientemente de los cambios en el IMC.

En relación al receptor soluble de leptina, se ha propuesto que, mientras que en condiciones de mantenimiento ponderal, la leptina puede ser un indicador del contenido adiposo, en situaciones de desequilibrio entre la ingesta y el gasto calórico, sus concentraciones y biodisponibilidad (expresada mediante el cociente leptina/ receptor soluble de leptina) determinan el sentido de las variaciones del receptor soluble de leptina, disminuyendo en situaciones de restricción como sucede en nuestras pacientes con pérdida ponderal **(260)**.

El grupo con pérdida ponderal presentó una disminución del índice leptina/receptor soluble de leptina a lo largo de la pubertad, lo cual puede ser un mecanismo compensador ahorrador de energía, secundario a la pérdida ponderal durante la pubertad.

Además, encontramos en el grupo de obesas, sólo al inicio de la pubertad una correlación negativa entre los valores de leptina y los de su receptor. Esta hipótesis concuerda con la correlación neta negativa encontrada entre las concentraciones de leptina y del receptor soluble de leptina, independiente de los cambios en el IMC observada en el estudio de Martos-Moreno *et al* realizado en niños obesos prepuberales, que consideran ser este uno de los mecanismos en la génesis de la resistencia a la leptina en estos pacientes, unido a los defectos de la señalización central de ésta **(261)**.

En sujetos obesos, la presencia de hiperleptinemia puede ser un indicador de resistencia a la leptina, siendo esta uno de los mecanismos patogénicos de la obesidad **(262)**. La pérdida de esta correlación que sucede en el grupo de pacientes obesas es independiente de los cambios ponderales, y podría estar relacionada con la insulinoresistencia, siendo este un mecanismo que permitiría el aumento de la biodisponibilidad de leptina durante la pubertad.

Además, se observa al inicio del estudio, unos valores de leptina significativamente más elevados y del receptor de leptina disminuidos en el grupo de pacientes con hiperinsulinismo respecto a las normoinsulinémicas, con una caída mayor en la sobrecarga oral de glucosa de los niveles de leptina, en aquellas pacientes con hiperinsulinismo tras la pérdida ponderal. Esto pone de manifiesto la relación de la leptina y el metabolismo hidrocarbonado.

En el grupo de obesas existe en los diferentes estadios puberales a lo largo del seguimiento, una correlación positiva entre el IMC, la grasa total, grasa de tronco y grasa de extremidades con la leptina y el índice leptina/receptor de leptina, y negativa para el receptor de leptina. Esto indica la influencia de los cambios de la grasa corporal en el patrón de adipocinas durante la evolución de la pubertad.

En este estudio, existe a lo largo de la pubertad del grupo de bailarinas una elevación mantenida de los valores plasmáticos de adiponectina respecto al grupo control, esto podría estar relacionado con el ejercicio físico que realizan estas adolescentes, entre otros factores. En este grupo, existe un aumento de la masa muscular, lo que puede estar en relación con el alto grado de entrenamiento, y podría estar relacionado con el aumento de los niveles de adiponectina que presentan estas adolescentes. De hecho, se muestra en este grupo una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de adiponectina con la masa muscular. Además, observamos al igual que en el estudio de *Okamoto et al* (265) una correlación negativa entre el IMC y la grasa corporal con los niveles de adiponectina. Estos datos podrían indicar la posible influencia de otros factores independientes de la grasa corporal en los niveles de adiponectina.

Aunque los mecanismos implicados en la regulación de la adiponectina todavía no están suficientemente claros, una de las causas por las que las bailarinas tienen los valores de adiponectina elevados podría ser el ejercicio físico que realizan. Éste facilitaría el mantenimiento de una adecuada grasa corporal y una normal sensibilidad a la insulina (267,268). Asimismo, el ejercicio físico incrementaría los niveles circulantes de adiponectina y la expresión del ARNm y sus receptores en el músculo, lo cual podría mediar la mejoría de la insulinoresistencia (269,271).

Recientemente se ha demostrado que los receptores de adiponectina se producen en las células formadoras de hueso, sugiriendo que la adiponectina es una hormona que relaciona el hueso y el metabolismo de la grasa corporal (269). Richards *et al* (270) en un estudio realizado en 1.735 mujeres no diabéticas observaron que el incremento de los niveles de adiponectina estaba asociado con una disminución de la densidad mineral ósea. En contraste con estos resultados, se ha encontrado en el grupo de bailarinas, una correlación positiva, probablemente debido a la edad del grupo estudiado y al ejercicio intenso que realizan estas adolescentes.

En el grupo de adolescentes obesas con pérdida ponderal, existe un aumento significativo de los valores de adiponectina en los estadios III y V respecto al inicio del estudio. Además, en este grupo se describe un aumento significativo de los valores de adiponectina en todo el estudio respecto al grupo control del mismo estadio puberal. Esto coincide con lo descrito en la literatura, ya que es ampliamente conocido que la pérdida ponderal en adultos y niños obesos se asocia a un incremento en los niveles de adiponectina (266,272).

Reinehr et al (272) describieron que la insulinoresistencia disminuyó en un grupo de niños con pérdida significativa de peso, así como un incremento en los niveles de adiponectina, apoyando la relación entre hipoadiponectinemia e insulinoresistencia. Sin embargo, en el grupo de pacientes con pérdida ponderal estudiado, no se encuentra correlación entre los valores de adiponectina e insulina, HOMA e índice insulinogénico, QUICKI y glucemia/insulina, ni con los cambios que experimentan durante el estudio al igual que en otros estudios (315). Tampoco se encontraron diferencias en los valores de adiponectina entre las pacientes con hiperinsulinismo y las normoinsulinémicas a lo largo de todo el seguimiento.

Un aspecto de interés radica en haber encontrado respecto al grupo control, valores elevados de adiponectina a lo largo de la pubertad, tanto en el grupo de obesas como en el grupo de bailarinas, no encontrando diferencias en los valores de adiponectina entre ambos grupos. La razón por la cual ambos grupos tienen valores similares de adiponectina y elevados respecto al grupo control, no parece ser el tejido graso, puesto que existen diferencias importantes y estadísticamente significativas entre ellos; sin embargo, si podría estar relacionado con la masa muscular, elevada tanto en el grupo de bailarinas como de obesas respecto al grupo control.

En estudios previamente publicados realizados en niñas durante la pubertad con un IMC normal, se han objetivado unos valores elevados del ghrelina total (GT) en la etapa prepuberal y una disminución de estos valores al final de la pubertad (estadio V), esto se debe a que en esta fase el crecimiento y la ganancia de peso es considerablemente menor, y actuaría como un factor permisivo (277).

En el grupo de bailarinas no encontramos diferencias significativas en los valores del GT respecto al grupo control, probablemente debido a que el IMC fue normal, siendo el estado nutricional un determinante de los niveles plasmáticos de ghrelina en humanos (278). Tampoco observamos cambios significativos a lo largo de la evolución de su pubertad, aunque si observamos una tendencia al incremento de los valores en el estadio III de Tanner, y probablemente hubiéramos encontrando significación si el tamaño muestral hubiera sido mayor. Esto hecho podría explicarse porque en estas etapas existe una crecimiento aumentado asociado a un balance energético negativo (278).

En el grupo de obesas encontramos en el estadio II de Tanner una disminución significativa de los niveles plasmáticos de Ghrelina total (GT) respecto al grupo control. Esto concuerda con lo descrito en la literatura, y es debido a la respuesta a un balance energético positivo (275,276). Esto contrasta con los valores elevados encontrados en pacientes anoréxicas, en las que estos niveles se encuentran aumentados en respuesta a un balance energético negativo (279). Nuestro grupo previamente ha publicado que el péptido ghrelina parece ser un mejor marcador del estado nutricional en situaciones de malnutrición por defecto, ya que sus niveles se normalizan rápidamente tras iniciar la ganancia ponderal, mientras que en los niños obesos no se recuperan a pesar de la normalización del índice de masa corporal (277).

En este estudio se ha encontrado a lo largo de la evolución de la pubertad, sólo en el grupo de *obesas con pérdida ponderal*, un incremento significativo de los niveles plasmáticos de ghrelina con normalización de sus niveles en los estadios III y V de Tanner.

También el péptido ghrelina participa en la regulación de la homeostasis de la glucemia y es probable su relación con el páncreas endocrino (276). Se ha descrito una relación inversa entre los niveles de ghrelina y la glucemia a lo largo del desarrollo, así como la disminución de las tasas de ghrelina tras la administración oral de glucosa, como sucede en las pacientes obesas estudiadas. Todo esto sugiere una probable implicación de este péptido en el control de las concentraciones plasmáticas de glucosa (280,281).

Además, la ghrelina endógena actúa en las células beta de los islotes pancreáticos inhibiendo la liberación de insulina inducida por la glucosa, y esta acción insulinostática podría explicar, en parte, el mecanismo de control de la glucosa sanguínea por el péptido ghrelina (282).

En el grupo de pacientes obesas, al igual que lo publicado en estudios previos, se observa una disminución de los niveles plasmáticos de ghrelina tras la sobrecarga oral de glucosa (280,281). El descenso máximo de los niveles de ghrelina durante la SOG suceden en paralelo con el máximo incremento en las concentraciones de glucosa, y suceden antes del incremento máximo de la insulina. Wang *et al* (283) publicaron datos acerca del comportamiento de ghrelina total en la SOG en los estadios de Tanner I y II; sin embargo, no hay datos publicados acerca del comportamiento de este péptido en la SOG en otros estadios de la pubertad. En este estudio, se encuentra en el grupo de pacientes con pérdida ponderal, que el máximo descenso sucede a los 30 minutos tras la administración de glucosa, siendo la caída de ghrelina similar en los diferentes estadios puberales.

De hecho, se ha postulado que las alteraciones de la supresión de la ghrelina en los niños con sobrepeso, podría ser otra manifestación de la insulinoresistencia en la obesidad y que el grado de insulinosensibilidad modula la respuesta de la ghrelina a la SOG. Datos que apoyan esta hipótesis, son los estudios publicados de supresión de la ghrelina durante el clamp hiperinsulinémico que han demostrado una asociación positiva con la insulinosensibilidad (284). En conclusión: a mayor grado de insulinoresistencia, los valores plasmáticos basales de ghrelina totales son inferiores y hay una mayor supresión de la misma en la SOG.

El péptido ghrelina interviene en el inicio de la ingesta y en la saciedad en un patrón inverso a como lo hace la insulina (282). Los niveles plasmáticos basales de ghrelina total están principalmente influenciados por la insulinosensibilidad, independientemente de la adiposidad (284). De hecho, Wang *et al*, publicaron que las concentraciones plasmáticas de ghrelina total son inferiores en los pacientes obesos con insulinoresistencia (282). En nuestro grupo encontramos al inicio del estudio un aumento de la caída de ghrelina total en la SOG, en aquellas pacientes con hiperinsulinismo, respecto a las normoinsulinémicas. La razón de estas diferencias probablemente se deba a la influencia que la insulinosensibilidad tiene en los niveles de ghrelina. Además, encontramos una correlación positiva entre los valores de insulina y ghrelina acilada basales.

Estos cambios no se observan en el *grupo de obesas* en los estadios III y V de Tanner. Uno de los motivos podría deberse a que la pérdida ponderal se acompaña de un aumento de los niveles de ghrelina total y una disminución de los valores de insulina basal con modificaciones en el comportamiento de éstas en la SOG, que no van de forma paralela durante el seguimiento. De hecho, no se observa una correlación entre las modificaciones de los niveles de insulina ni de ghrelina total, y tampoco correlación entre los cambios de los valores de ghrelina total y las modificaciones del índice HOMA a lo largo del seguimiento.

Los valores de ghrelina acilada (GA) en la pubertad normal de adolescentes sanas, aumentan en los estadios III y IV de Tanner para volver a decrecer en el estadio V, de una forma similar a como lo hacen los valores de ghrelina total (GT), como se ha descrito previamente (277,285). El grupo de adolescentes obesas estudiado, al inicio del estudio, presentan unos valores del GA y del índice GA/GD elevados respecto al GC, siendo inferiores en el estadio III y normalizándose en el estadio V.

La razón de estas modificaciones pueden deberse a la pérdida ponderal. Estudios previos han establecido una relación inversa entre la insulinoresistencia y los niveles de GT y desacilada; sin embargo, los niveles de GA en pacientes con obesidad e insulinoresistencia se encuentran elevados (286).

De hecho, existe durante todo el seguimiento una asociación positiva entre los niveles de ghrelina acilada y los niveles plasmáticos de insulina y el índice HOMA. Se desconocen los mecanismos reguladores de la GA, aunque se ha descrito que el aumento de la biodisponibilidad de los ácidos grasos libres permite una mayor acilación de esta hormona (287). Se observa al inicio del estudio, al igual que en estudios previos (288), una disminución de la GT con un aumento de la GA. Este estudio aporta datos hasta ahora novedosos sobre la influencia de la pérdida ponderal durante la pubertad, observando que la misma, determina una disminución del GA y un aumento del GT, lo que podría modular la acción de la insulina y contribuir a la asociación entre obesidad, insulinoresistencia y síndrome metabólico.

Recientemente, el péptido orexigénico ghrelina ha sido implicado en el metabolismo óseo. En este estudio se muestra una asociación negativa entre los niveles de ghrelina acilada y la BMD al inicio del estudio en el grupo de pacientes obesas. Esto se corresponde con los datos observados en el estudio de Pacífico *et al* que estudiaron 100 niños y adolescentes con obesidad, concluyendo que las isoformas de ghrelina influirían en la BMD (408).

Respecto a la posible relación entre el péptido ghrelina y los niveles de leptina en la obesidad, Rosická *et al* (409) encontraron una relación inversa entre los niveles séricos de ghrelina y de leptina. En este estudio se encuentra una correlación positiva entre los valores de ghrelina total y el receptor soluble de leptina en el estadio III de Tanner, y esto podría traducir la relación recíproca de estos péptidos en la regulación del apetito, puesto que ambos actuarían, al menos en parte, a través del neuropéptido Y (410).

En el grupo de pacientes obesas estudiado, el porcentaje de las mismas con síndrome metabólico (SM) es del 16% al inicio del estudio, y utilizando los mismos criterios (Cook *et al*), estos datos son parecidos a los publicados en un trabajo reciente, realizado por un grupo español en adolescentes de edades similares, que encontraron una prevalencia de SM del 18% y de resistencia a la insulina del 35% utilizando los mismos criterios (134). Estos datos son inferiores a los descritos en otros países de Europa y en EEUU (311). Además, se observa durante el seguimiento que la pérdida ponderal asociada a la adquisición de hábitos saludables, mejora el síndrome metabólico de las pacientes.

En las adolescentes obesas estudiadas, observamos al inicio del estudio unos valores de insulina basal más elevados en el grupo que va a presentar una pérdida ponderal mantenida; además al introducir medidas terapéuticas para promover una pérdida ponderal observamos que en este grupo existe una disminución del porcentaje de niñas con hiperinsulinemia, cambios que son estadísticamente significativos, y se correlacionan con la disminución del IMC y del % GCT. Estos datos son similares al estudio de Atabek *et al* en un grupo de 169 niños y adolescentes obesos, encontrando hiperinsulinemia en el 43,7% de los adolescentes obesos en pubertad (310).

Según el estudio de *López- Capapé et al* los valores de HOMA > 3 o de insulina en ayunas $> 15 \mu\text{UI/ml}$ se consideran niveles de IR en pacientes puberales **(134)**. En la población de obesas estudiada, se encuentra una media de los valores del índice HOMA más elevados en las pacientes con alteración del metabolismo de la glucosa (AMG) en los diferentes estadios de la pubertad, respecto a aquellas pacientes sin AMG.

Estos datos son similares a los datos publicados en otros estudios [*López-Capapé et al* **(134)**, *Yeste et al* **(316)** y *Sinha et al* **(314)**]. Estos resultados enfatizan la importancia de la IR en la contribución de AMG. Los valores del índice HOMA en las pacientes obesas a lo largo del seguimiento disminuyeron, así como el porcentaje de niñas con un índice HOMA > 3 , lo cual indica la importancia de la pérdida ponderal en la mejoría de la insulinoresistencia asociada a la obesidad. *Sinha et al* **(314)** refieren una prevalencia de intolerancia a la glucosa del 20-25% de los niños y adolescentes obesos, y de diabetes tipo 2 en el 4% de los adolescentes obesos. Recientemente, *Viner et al* observan que sólo un 11% de los niños obesos tienen alteraciones de tolerancia a la glucosa y ninguno presentó diabetes tipo 2 **(326)**. En este estudio, según ADA 2004 **(327)**, se encuentra que el 16% de las pacientes obesas presentan alteración del metabolismo de la glucosa, esta prevalencia es algo inferior a la publicada por *Sinha et al* **(314)** y no encontramos ninguna paciente a lo largo del seguimiento que cumpliera criterios de diabetes tipo 2. Estos hallazgos sugieren que las estrategias terapéuticas para disminuir la obesidad en niños y adolescentes, permiten reducir los factores de riesgo cardiovascular.

Se observa en el grupo estudiado que la pérdida ponderal se asocia a una disminución de la IR detectada mediante la disminución de la insulina basal y disminución del índice HOMA, que objetivamos ya en el estadio III de Tanner, siendo este el estadio de la pubertad en el que la insulinosensibilidad cae hasta el 30% según diferentes estudios **(138,317-325)**, lo cual resalta la importancia de la pérdida ponderal en el patrón de IR durante la pubertad. Otros índices parecen no afectarse, esto puede deberse a que son menos sensibles pero también que nuestro tamaño muestral es reducido para observar cambios, a diferencia del índice HOMA y la insulina en ayunas **(317-318)**.

Un aspecto relevante es conocer el mecanismo mediante el cual el tejido adiposo permite mejorar la resistencia a la insulina, la tolerancia a los hidratos de carbono y la diabetes tipo 2. El tejido adiposo produce una serie de hormonas como la adiponectina, vifastina y leptina, que se consideran el vínculo entre la IR y el tejido adiposo **(328,329)**. Los niveles elevados de leptina y la disminución de los valores de adiponectina se han relacionado con una menor IS, como sucede en las pacientes obesas estudiadas.

En el estudio de *Reinehr et al* (319) en concordancia con otros estudios realizados en niños obesos (330,331) concluyen que una reducción de $> 0,5$ DE del IMC (disminución del $> 30\%$ del peso corporal de forma mantenida en un tiempo superior a un año) se asoció con un incremento significativo de los valores de adiponectina y una disminución de los valores de leptina, cambios que fueron paralelos al aumento de la IS.

Es posible que pérdidas ponderales de menor cuantía también puedan producir un aumento de la IS, pero en los estudios anteriormente citados el tamaño muestral fue reducido y, probablemente estudios con mayor número de pacientes encuentren esta mejoría con menor pérdida ponderal.

Lopez-Capapé M et al (134) encuentran en niños obesos, que el 23% presentan HTA (22,8% HTA sistólica y 0,6% HTA diastólica) (332). En nuestro de pacientes obesas estudiado, la prevalencia de HTA es algo inferior (16,7%) pero existe, al igual que otros estudios publicados, que la pérdida ponderal se asocia a una disminución de la hipertensión arterial (333-336) que se mantiene a los 36 meses de seguimiento.

En este estudio, al igual que en otros (337), no se encuentran diferencias significativas a lo largo del seguimiento en los valores plasmáticos de TG. Según estos resultados durante la pubertad en adolescentes obesas, los niveles de TG no se modifican, y esto es independiente de la presencia o no de pérdida ponderal. Al respecto, el grupo de *Pinhas-Hamiel et al* (337) encontraron en un grupo de adolescentes obesas, que durante la pubertad los niveles de HDL disminuyen, al contrario de lo que sucede en niñas sanas en las que permanecen estables (338,339); además, los niveles de CT y LDL-C se encontraban elevados (340) y seguían un patrón similar al de adolescentes sanos con disminución de los mismos conforme avanzaba la pubertad. Sin embargo, a diferencia del estudio anteriormente mencionado, (337) si existe un aumento significativo de los niveles de HDL durante el seguimiento y una disminución en el número de niñas con niveles de HDL inferiores a 40 mg/dl; estos cambios parecen estar relacionados con la pérdida ponderal. Además se encuentran cambios significativos del CT y LDL-C a lo largo del seguimiento, al igual que en el estudio de *Twisk et al* (341).

Los cambios en los niveles plasmáticos de lípidos anteriormente descritos, determinan unas modificaciones en los cocientes de riesgo aterogénico como son una disminución en el cociente CT/C-HDL y del cociente TG/C-HDL y un aumento en el cociente C-HDL/C-LDL durante el seguimiento. Estas modificaciones hacen pensar, que aunque durante la pubertad existe un cambio en el perfil lipídico, éste no solo puede ser atribuido a los cambios hormonales de la pubertad, sino también a la reducción ponderal que experimentan las pacientes, siendo por tanto esta medida beneficiosa para mejorar las alteraciones lipídicas y disminuir el riesgo cardiovascular.

Diferentes estudios demuestran que el perímetro abdominal (PA) se correlaciona con la IR, y puede ser utilizado como marcador de SM (342,400). En la población obesa estudiada, la disminución significativa del ICC y del PA se corresponde con la pérdida ponderal significativa y la disminución de la IR objetivada por la disminución de la hiperinsulinemia y la disminución del índice HOMA.

Los datos del estudio de *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* III desde los años 1999 a 2000 muestran un incremento en la media del PA entre los niños de los Estados Unidos (343). Otros países, como el Reino Unido (344-346), Australia (347), y España (348) han descrito un incremento significativo del PA en niños y adolescentes. El PA tiene el inconveniente que no distingue entre grasa subcutánea y perivisceral. Algunos estudios observan que el ICC parece estar peor relacionado con la grasa visceral que la propia circunferencia de cintura, especialmente en mujeres obesas (349,400).

En este estudio, al inicio del estudio tres niñas obesas presentaron esteatosis hepática, que desapareció en dos de ellas con la pérdida ponderal. Sólo una paciente presentó valores elevados de transaminasas, estos datos se corresponden a los publicados previamente (354,355,358,359). *Strauss et al* (353) en un estudio realizado en 2.450 adolescentes obesos (IMC > P95) de edades comprendidas entre 12 y 18 años, detectaron que el 10 % tenían elevación de la ALT, oscilando en las distintas series pediátricas entre el 10 y el 25% (355). Todas las publicaciones coinciden en que la ALT es el mejor marcador de esteatosis grave, con alta especificidad y sensibilidad (354). La ausencia de síntomas y la elevación no constante de las enzimas hepáticas, obliga a realizar una prueba de imagen para su diagnóstico.

Varios estudios han relacionado la hiperinsulinemia e IR con la presencia de acantosis nigricans (AN), y se ha identificado como factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (359,360). La prevalencia aportada en diferentes estudios es muy variable (310). En las pacientes obesas estudiadas la prevalencia de AN a lo largo del seguimiento es aproximadamente el 33% a diferencia de *Hud et al* (361) que encontraron una prevalencia del 74% en una población de adultos obesos.

El grupo de bailarinas presenta un IMC normal con una masa grasa corporal total disminuida durante todo el estudio. Además, la distribución regional de la grasa está alterada respecto al grupo control, con una disminución de la cantidad de grasa en el tronco. Estos datos se corresponden con los publicados en el estudio de *García De Álvaro et al*, en un grupo de pacientes con anorexia nerviosa y malnutrición moderada prolongada (361). El ratio de grasa del tronco respecto a las extremidades se utiliza para evaluar la distribución de grasa corporal. En estudios previos realizados en pacientes con anorexia nerviosa con un $IMC < 2 DE$, se ha visto que este ratio está disminuido debido a la mayor reducción de la grasa en el tronco. *García de Alvaro et al* (361) encontraron los mismos datos en un grupo de pacientes con anorexia nerviosa y malnutrición prolongada en el tiempo. Estos hallazgos coinciden con la alteración de la distribución de la grasa corporal encontrada en el grupo de bailarinas estudiado, que a pesar de tener un IMC normal tienen una grasa corporal disminuida mantenida, apoyando la hipótesis de que la alteración de la distribución de la grasa viene determinada por el tiempo de evolución de disminución del contenido de la grasa corporal. Las implicaciones fisiopatológicas de los cambios en la distribución regional de la grasa en bailarinas se desconocen.

Durante este estudio, la cantidad de masa grasa total, la masa grasa del tronco, y de las extremidades, se encuentra disminuida de forma mantenida respecto al grupo control. Esto probablemente es secundario al ejercicio intenso que realizan estas adolescentes bailarinas, así como el consumo de calorías disminuido, y esta es la razón por la que presumiblemente las bailarinas tienen un retraso en la maduración ósea y en la edad de la menarquia.

Respecto a la masa muscular, en el grupo de bailarinas, existe un aumento a expensas de las extremidades inferiores, siendo la masa muscular del tronco normal durante todo el estudio. Estos cambios observados en la cuantía de la masa muscular y su distribución, se pueden deber fundamentalmente al alto grado de entrenamiento y, podrían estar relacionados con el aumento de los niveles de adiponectina que presentan estas adolescentes, como se ha comentado previamente (271).

Varios estudios han publicado el efecto beneficioso del ejercicio en la mineralización ósea (362-367). En las bailarinas existe una BMD normal durante todo el estudio, a pesar del retraso en la maduración ósea y del consumo deficiente de calcio, vitamina A y vitamina D. Esto puede deberse a que la realización de ejercicio físico moderado, favorece la mineralización ósea y reduce la tasa de pérdida ósea. La mayoría de los estudios publicados al respecto demuestran que las personas que realizan ejercicio físico tienen un aumento de la masa ósea respecto a aquellas que son sedentarias. *Daly et al.* (368) demostraron que durante el entrenamiento las bailarinas de gimnasia rítmica, sufren un alto impacto de estrés sobre las extremidades superiores e inferiores. Estos hallazgos sugieren que la presión ejercida durante el ejercicio sobre el hueso en el período pre y peripuberal podría mejorar el contenido mineral óseo (369). No obstante, otros factores como la cantidad de contenido mineral óseo trabecular y cortical, el hipogonadismo, así como el peso corporal, pueden influir en la densidad mineral ósea (370,371).

El retraso en el desarrollo sexual puede afectar adversamente en la calidad del hueso y la funcionalidad del mismo. Los datos aportados en este estudio sugieren que el retraso en el desarrollo puberal, puede atenuar los efectos beneficiosos del ejercicio sobre el hueso en la adolescencia. Una ingesta calórica insuficiente para el nivel de actividad física puede determinar un retraso en la maduración sexual, y la osteopenia secundaria puede ser una respuesta adaptativa al consumo crónico bajo de energía.

La ingesta total de energía es un importante factor en el contenido mineral óseo y la densidad mineral ósea. Dietas bajas en energía tienen un impacto negativo en la mineralización ósea, especialmente en bailarinas que persiguen tener un fenotipo delgado (372,373,374). La ingesta de calcio se ha considerado ser un factor decisivo en la formación ósea (375), especialmente durante el tiempo de crecimiento (376). En las adolescentes bailarinas estudiadas se muestra una relación positiva entre el consumo de calcio y la BMD de caderas. Welten *et al* describieron que la actividad física intensa, el consumo de energía deficiente y la necesidad de un fenotipo característico de bajo peso en las bailarinas pueden influir de una forma más negativa que la ingesta de calcio por sí sola (377).

El magnesio es importante en el metabolismo del hueso y actúa como cofactor de la fosfatasa alcalina ósea. En las bailarinas estudiadas la ingesta de magnesio se encuentra disminuida y se correlaciona de una forma positiva con la densidad mineral ósea de las caderas y de las extremidades inferiores (378).

La vitamina D además tiene un efecto positivo en la mineralización ósea, manteniendo unas adecuadas proporciones de calcio y fósforo séricos y del espacio extracelular **(379)**. En este estudio, la ingesta de vitamina D es insuficiente y se observa una correlación positiva entre el consumo de vitamina D y BMD intertrocantérea.

En el grupo de adolescentes obesas estudiadas se encuentra un aumento de la masa grasa en todas las localizaciones. El porcentaje grasa de tronco se encontró elevado, el porcentaje de grasa de extremidades normal y el ratio grasa tronco/extremidades, aumentado. Este último se normaliza a los 24 meses de seguimiento. Varios estudios han descrito la asociación entre el aumento de la grasa de tronco con un mayor riesgo cardiovascular y alteraciones en el perfil lipídico **(380,381)**. En este estudio se muestra una correlación negativa durante todo el seguimiento de la grasa total, de tronco y de extremidades con el índice HDL/LDL y positiva con el índice CT/HDL. Durante el seguimiento, a pesar de la disminución del porcentaje de grasa total, estas asociaciones persisten, indicando probablemente la estrecha relación entre el nivel de las lipoproteínas y la cantidad de grasa, independiente de los cambios ponderales. Además, el porcentaje de grasa de tronco se encontró elevado durante todo el estudio, a pesar de la pérdida ponderal.

La normalización del ratio grasa tronco/extremidades en el estadio V de Tanner se asocia en las pacientes obesas estudiadas a una mejoría del perfil lipídico, una disminución de la hiperinsulinemia y del índice HOMA, así como otros factores de riesgo cardiovascular, como la HTA. Estos datos ponen de manifiesto la importancia de la pérdida ponderal, con una normalización de la distribución regional de la grasa durante la pubertad.

Cuando analizamos los cambios de la distribución regional de grasa a lo largo del estudio, no se observan diferencias entre la grasa total, la grasa de tronco y la grasa de extremidades, es decir, no parece que la pérdida ponderal modifique la distribución regional de la grasa en las pacientes obesas.

El perímetro abdominal es una estimación indirecta de la grasa abdominal, y la cuantificación mediante DEXA no permite diferenciar entre la grasa subcutánea abdominal de la grasa visceral, siendo esta última la que más se relaciona con el síndrome metabólico **(380)**.

Brambilla et al en un estudio realizado en adolescentes obesos durante un periodo de 4 años, observó que la grasa abdominal no cambió de una forma significativa mientras que la grasa subcutánea si aumentó, esto apoya la utilización de DEXA para la determinación de los cambios de la composición corporal y la cuantificación de la grasa **(383,384)**.

El mecanismo por el cual el depósito truncal de grasa influye en el riesgo cardiovascular, no es claramente conocido, si bien se sabe que está relacionado con una menor insulinosensibilidad, y con unos niveles plasmáticos de insulina y de ácidos grasos más elevados. La relación entre la grasa visceral y las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas, puede ser explicada por el peculiar tamaño de los adipocitos intrabdominales. Este depósito de grasa tiene una alta tasa lipolítica que determina un aumento en la liberación de ácidos grasos a la circulación portal. La exposición del hígado a concentraciones aumentadas de ácidos grasos y de insulina, puede ser importante en la patogénesis del aumento de triglicéridos en la obesidad central. Además, la exposición de los tejidos periféricos a las concentraciones elevadas de ácidos grasos, puede disminuir la sensibilidad periférica a la insulina **(381,385)**. En este estudio se encuentra una asociación negativa entre la grasa total, de tronco y de extremidades con el índice QUICKI o de insulinosensibilidad y, una correlación positiva con el índice insulinogénico durante todo el estudio. Es decir, a mayor cuantía de grasa existe una menor insulinosensibilidad y una mayor hiperinsulinemia en la respuesta a la SOG respecto al incremento de glucemia, que indicaría la alteración en el metabolismo de la insulina en la obesidad.

Se ha demostrado que los adolescentes obesos, al igual que las pacientes estudiadas, tienen un importante incremento de la masa grasa corporal y un aumento moderado de la masa corporal libre de grasa (tanto corporal total como por regiones corporales) y que el incremento de la masa grasa y muscular son el mayor determinante de la densidad mineral ósea **(386)**. De hecho, la presión corporal sobre el hueso estimula la formación ósea por formación subperióstica, como se ha descrito previamente en estudios en animales y humanos **(387,388)** y, que el aumento de la masa muscular determina un incremento en la masa ósea **(389)**. Esto coincide con los datos aportados en este estudio, observando un aumento de la masa muscular en extremidades inferiores y un aumento de la masa ósea en la cadera, al inicio del estudio.

Sin embargo, el aumento de la DMO parece ser transitorio, y encontramos con la pérdida ponderal una DMO normal en todas las localizaciones respecto al grupo control, salvo en el cuello femoral que persistía elevada en el estadio III de Tanner. Respecto a la masa muscular de extremidades inferiores, se encontró elevada durante todo el estudio a pesar de la pérdida ponderal.

Varios factores influyen en el riesgo incrementado de osteoporosis en la población obesa pediátrica, como son la vida sedentaria y el consumo deficiente de calcio. En adultos, la obesidad se ha asociado a un aumento de la densidad mineral ósea y la pérdida ponderal se ha asociado a una disminución de la misma. En niños y adolescentes, la asociación entre obesidad y contenido mineral óseo, densidad mineral ósea y un riesgo incrementado de fracturas es menos claro. Aunque los primeros estudios realizados (390) hablaban de masa ósea disminuida en adolescentes obesos, estudios más recientes sugieren que la masa ósea respecto a la estatura está incrementada (391,392). Los resultados aportados en este estudio confirman los datos recientemente publicados (390-393) puesto que se encuentra un aumento de la densidad mineral ósea en la cadera total, cuello femoral, triángulo de Wards, y en las extremidades inferiores, y persiste elevada en el cuello femoral a pesar de la pérdida ponderal como describe Stettler *et al* (394).

En este trabajo se describen aspectos originales sobre los cambios longitudinales de la densidad mineral ósea (DMO), durante un programa que promueve la pérdida ponderal y la mejoría en los hábitos en adolescentes obesas durante la pubertad. La DMO en las pacientes estudiadas se incrementó durante el seguimiento, a pesar de la pérdida ponderal como sucede durante la pubertad normal.

Asimismo se observa, al igual que en artículos recientemente publicados (394), que las adolescentes obesas tienden a tener una maduración esquelética y sexual acelerada como se ha comentado previamente. En este estudio, a diferencia de los publicados en la actualidad, sí se compara la ganancia de BMD durante la pérdida ponderal a lo largo de la pubertad respecto a un grupo control del mismo estadio puberal, puesto que hasta ahora solo hay publicado datos que comparan los resultados con un grupo de la misma estatura (394). Otra cuestión a considerar es, si existe influencia de los cambios en la masa muscular y masa grasa en la ganancia de masa ósea.

En el grupo de pacientes obesas, al igual que otros estudios (394), observamos al inicio del estudio una asociación positiva entre la BMD y la masa muscular en aquellas localizaciones donde se encuentra elevada la BMD, sin encontrar asociación con la grasa, destacando la mayor influencia que tiene la masa muscular sobre la grasa en la densidad mineral ósea.

Además, los datos aportados sugieren la existencia de diferencias regionales en la densidad mineral ósea, durante un período de pérdida ponderal a lo largo de la pubertad. Las razones de estas diferencias son desconocidas. El efecto del ejercicio en la masa ósea ha sido ampliamente descrito. Los deportes que determinan un aumento de presión e impacto en las extremidades inferiores se asocian a un aumento de la masa ósea en las mismas, mientras que aquellos deportes que no ejercen esta presión como son la natación y el ciclismo se asocian a una disminución del contenido óseo en las piernas, como se ha descrito previamente (395,396). Otro factor que influye en la densidad mineral ósea es la masa muscular y el estiramiento que ejerce sobre el hueso (395). En la población de adolescentes obesas estudiada, la masa muscular se encontraba aumentada en todas la localizaciones durante todo el seguimiento, al igual que el estudio realizado por *Manzini et al* (397) en un grupo de edades similares, además, existe un aumento de la masa ósea en los estadios II y III de Tanner, y esto probablemente se deba a la presión ejercida del peso corporal en esta localización. Varios estudios demuestran el efecto positivo de la masa muscular sobre el hueso, siendo esta influencia mayor que la ejercida por la grasa, no obstante, queda todavía por esclarecer las consecuencias a largo plazo de la presión mantenida sobre la estructura del hueso, cuando existe un exceso de peso corporal, así como en la resistencia ósea y en el riesgo de fracturas a largo plazo (390,398,391).

En resumen, la composición corporal en las adolescentes obesas está alterada, con un aumento de la masa grasa y moderada de la masa muscular y la masa ósea. Las medidas terapéuticas que promueven la pérdida ponderal en una etapa tan crítica como es la pubertad, no parece que influyan negativamente en la masa ósea, a pesar de las modificaciones en los compartimientos de masa grasa y masa muscular. Aunque la obesidad está asociada a un riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares crónicas; el peso y el IMC elevado están asociados a un incremento de la masa ósea (390), existiendo por tanto en la obesidad, un riesgo disminuido de osteoporosis.

CONCLUSIONES

1. Las bailarinas de ballet clásico presentan un retraso de la maduración ósea, podría estar relacionado con el comienzo tardío de la pubertad y de la menarquia. Por el contrario, las pacientes obesas, muestran una aceleración de la maduración esquelética que se acompaña de un adelanto en la edad de inicio de la pubertad y en la menarquia. Ambos fenómenos no tienen repercusión aparente sobre la talla final.
2. La nutrición en las bailarinas, aunque adecuada para su edad y sexo se mostró insuficiente para su elevado grado de actividad física. Ambos factores podrían ser responsables de la disminución mantenida de la grasa corporal total y de las modificaciones en su distribución. Sin embargo, las pacientes obesas muestran un incremento de la grasa corporal total que podría estar implicada en las alteraciones del perfil lipídico y la insulinoresistencia, que determinarían un mayor riesgo cardiovascular.
3. La ausencia de alteraciones en la densidad mineral ósea en el grupo de bailarinas, indicaría el efecto beneficioso del ejercicio en la mineralización ósea. Sin embargo, el aumento de la densidad mineral ósea en diferentes regiones en las pacientes obesas al inicio del estudio, podrían deberse al aumento de la masa muscular.
4. Los cambios de la grasa corporal total en los dos grupos estudiados determinan modificaciones en los niveles séricos de leptina, que a su vez, podrían estar implicados, en la regulación del balance energético, del inicio de la pubertad y del metabolismo óseo.
5. El incremento mantenido de los niveles circulantes de adiponectina en las bailarinas podría estar en relación con el ejercicio físico practicado, y en las obesas con la pérdida ponderal.
6. Las alteraciones en los niveles circulantes de ghrelina total y acilada en las pacientes obesas, podrían estar relacionado con los niveles séricos de insulina y con la pérdida ponderal.
7. En pacientes obesas, la disminución de los niveles de tensión arterial y de la insulinoresistencia, así como la mejoría en los cocientes de riesgo aterogénico, factores todos ellos implicados en el desarrollo del síndrome metabólico, estarían relacionados con la pérdida ponderal.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Sarriá A, Bueno M. Exploración del estado nutricional en el niño. En: Pombo Arias M. Tratado de Endocrinología Pediátrica (2ª ed.). Madrid. Díaz de Santos, 1997:1135-1156.
- 2- Cañete E, Cifuentes V. Valoración del estado nutricional. En: Trastornos del comportamiento alimentario en el niño. 6º curso de formación de postgrado. Sociedad Española de Endocrinología pediátrica. 2000. P 1-28.
- 3- Ballabriga A, Carrascosa A. Valoración del estado nutricional. En: Nutrición en la infancia y la adolescencia. Madrid. Ergon, 1998: 143-158.
- 4- Valtueña S, Arijá V, Salas-Salvado J: Estado actual de los métodos de evaluación de la composición corporal: descripción, reproductibilidad, precisión, ámbitos de aplicación, seguridad, coste y perspectivas de futuro. Med Clin 1996; 106: 624-635.
- 5- Martínez Acosta C, Brines J, Abella A, García Villa A. Valoración antropométrica del estado de nutrición. Act Nutr 1995; 20: 47-58.
- 6- Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B. Curvas y tablas de crecimiento. En: Argente J; Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (ed). Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Doyma. Barcelona. 2000: 1333-1351.
- 7- Laura K. Bachrach. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) measurements of bone density and body composition: promise and pitfalls. J Ped Endocrinol Metab 2000; 13: 983-988.
- 8- Seidell JC, Bakker CJG, Van der Kooy K: Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution, a comparison between computed tomography and 1,5-T magnetic resonance. Am J Clin Nutr 1990; 51: 953-957.
- 9- Del Río L. Técnicas de medición ósea en pediatría. Rev Esp Pediatr 2003; 59 (1): 29-46.
- 10- Henry C. Lukaski. Soft tissue composition and bone mineral status: evaluation by dual energy X- ray absorptiometry. Symposium: aging and body composition: technological advances and physiological interrelationships. J Nutr; 123: 438-443.
- 11- Jiménez R, Molina J. Interés del estudio del metabolismo energético en pediatría. Utilización de la calorimetría indirecta. Acs Nutr 1993; 20:43-46.
- 12- Lo C: Laboratory assesment of nutritional status. En: Nutrition in Paediatrics. Basic Science and Clinical Applications. WA Walker, JB Watkins (eds). B. C. Decker Inc. Publisher, Hamilton 1997: 29-43.
- 13- Argente J, Muñoz MT, Pozo J, Buño M, Hernández M. Adaptación hormonal en la malnutrición. An Esp Pediatr.1998; Supl 111: 47.50.

- 14- Soliman AT, Asan AEHI, Aref MK et al. Serum insulin-like growth factors in children with protein-energy malnutrition before and after rehabilitation. *Pediatr Res.* 1986; 20: 1122-1130.
- 15- Donahue SP, Philips LS. Response of IGF-I to nutritional support in malnourished hospital patients: a possible indicator of short-term changes in nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50: 962-969.
- 16- Argente J, Caballo N, Barrios V, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA, et al. M. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factors axis in patients with anorexia nervosa: effect of short- and long-term weight recuperation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2084-2092.
- 17- Barrios V, Argente J, Pozo J, Hervás F, Muñoz MT, Sánchez JJ et al. Insulin-like growth factor I, Insulin-like growth factor binding proteins and growth hormone- binding protein in Spanish premature and full-term newborns. *Horm Res* 1996; 46:130-137.
- 18- Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE: Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocrine Rev* 1994; 15:80-101.
- 19- Danforth E, Burger AG. The impact of nutrition on thyroid hormone physiology and action. *Annu Rev Nutr* 1989; 9: 201-227.
- 20- Mantzoros CS. Role of leptin in reproduction. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 174-183.
- 21- Gilsanz V, Roe TF, Mora S et al. Changes in vertebral bone density in black girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 1009;325:1597-600.
- 22- Faulkner RA, Bailey DA, Drinkwater BT et al. Bone densitometry in Canadian children 8-17 years of age. *Calcif Tissue Int* 1996;59:344-51.
- 23- Sabatier JP, Guaydier-Souquieres G, Laroche D et al. Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age. *Osteoporos Int* 1996;6:141-8.
- 24- Del Rio L, Carrascosa A, Pons F, Gusinyé M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents: changes related to age, sex, and puberty. *Pediatr Res.* 1994;35:362-6.
- 25- Weiler HA, Janzen L, Green K et al. Percent body fat and bone mass in healthy Canadian females 10 to 19 years of age. *Bone* 2000; 27:203-7.
- 26- Mundy GR, Oyajobi B, Traianedes K et al. Cytokines and bone remodeling. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds, *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press, 2001:373-404.
- 27- Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal effects of oestrogen: update 1995. *Endocrine Rev* 1995;4:155-8.

-
- 28- Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367:284-7.
 - 29- Little RD, Carulli J, del Mastro RG et al. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet* 2002;70:11-9.
 - 30- Timpson NJ, Tobias JH, Richards JB, Soranzo N, Duncan EL, Sims AM et al. Common variants in the region around Osterix are associated with bone mineral density and growth in childhood. *Hum Mol Genet.* 2009;18(8):1510-7.
 - 31- Steichen JJ, Gratton TL, Tsang RC. Osteopenia of prematurity: the cause and possible treatment. *J Pediatr* 1980; 96:528-34.
 - 32- MacKelvie KJ, McKay HA, Khan KM, Crocker PR. A school-based exercise intervention augments bone mineral accrual in early pubertal girls. *J Pediatr* 2001; 139:501-8.
 - 33- Petit MA, Mc Kay HA, MacKelvie KJ et al. A randomized school-based jumping intervention confers site and maturity-specific benefits on bone structural properties in girls: a hip structural analysis study. *J Bone Miner Res* 2002; 17:363-72.
 - 34- Cassell C, Benedict M, Specker B. Bone mineral density in elite 7-9 year old female gymnasts and swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:1243-6.
 - 35- Bonjour JP, Rizzoli R. Bone acquisition in adolescence. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. San Diego, CA: Academic Press, 2001:621-38.
 - 36- Specker B, Wosje K. A critical appraisal of the evidence relating calcium and dairy intake to bone health. En: Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP, eds. *Nutritional aspects of osteoporosis*. San Diego: Academic Press, 2001:107-23.
 - 37- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington (DC): National Academy Press. 1997.
 - 38- Matkovic V. Calcium and peak bone mass. *J Int Med* 1992;231:151-60.
 - 39- Martin AD, Bailey DA, McKay HA. Bone mineral and calcium accretion during puberty. *Am J Clin Nutr* 1997;66:611-5.
 - 40- Abrams SA, Stuff JE. Calcium metabolism in girls: current dietary intakes lead to low rates of calcium absorption and retention during puberty. *Am J Clin Nutr* 1994;60:739-43.
 - 41- Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res.* 1992; 7: 137-145.
 - 42- Bonjour JP, Rizzoli R. Bone acquisition in adolescence. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. San Diego, CA: Academic Press, 2001:621-38.

-
- 43- Martos-Moreno GÁ; Barrios V, Argente J. Mecanismos reguladores del metabolismo energético. Avances XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.
 - 44- Broberger C, Hökfelt T. Hypothalamic and vagal neuropeptide circuitries regulating food intake. *Physiol Behav*, 2001; 74:669-82.
 - 45- Arch JR. Central regulation of energy balance: inputs, outputs and leptin resistance. *Proc Nutr Soc*. 2005; 64:39-46.
 - 46- Broberger C. Brain regulation of food intake and appetite: molecules and networks. *J Intern Med*. 2005;258:301-27.
 - 47- Foufelle F, Ferre P. Role of adenosine monophosphate-activated protein kinase in the control of energy homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8:355-60.
 - 48- Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003; 144: 5179-5183.
 - 49- Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metabolism*. *Cell Metab*. 2005;1:15-25.
 - 50- Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science* 2005; 307:1909-1914.
 - 51- Ahima RS. Central actions of adipocyte hormones. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16:307-13.
 - 52- Argente J, Martos-Moreno GA, Hernández M. El tejido adiposo como glándula endocrina. *Bol Pediatr* 2006; 46:269-274.
 - 53- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432.
 - 54- Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379:632-635.
 - 55- Webber J. Energy balance in obesity. *Proc Nutr Soc* 2003; 62:539-43.
 - 56- Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatrics* 1997, 131:833-8.
 - 57- Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, et al. nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996;97:1344-7.

-
- 58- Ursula Meier and Axel M. Gressner. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin Chem* 2004; 50 (9): 1511-1525.
- 59- Kurrimbux D, Gaffen Z, Farrell CL, Martín D, Thomas SA. The involvement of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers in the distribution of leptin into and out of the rat brain. *Neuroscience* 2004; 123:527-36.
- 60- Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Paulweber B, Patsch JR. Soluble leptin receptor and soluble receptor-bound fraction of leptin in the metabolic syndrome. *Obes Res* 2003;11:760-8.
- 61- Baskin DG, Lattemann DF, Seeley RJ, Woods SC, Porte D Jr, Schwartz MW. Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res* 1999; 848: 114-23.
- 62- Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. Regulación central de la ingestión alimentaria y el gasto energético: acciones moleculares de la insulina, la leptina y el ejercicio físico. *Rev neurol* 2007; 45: 672-82.
- 63- Berg AH, Combs TP, Du X, Browniee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7:947-53.
- 64- Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Buchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev* 2006; 27: 449-467.
- 65- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50:1511-1525.
- 66- Maeda K, Okubo K., Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K 1996 cDNA cloning and expresión of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 221:286-289.
- 67- Wang Y, Xu A, Knight C,Xu LY, Cooper GJ 2002 Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 277:19521-19529.
- 68- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005; 26:439-451.
- 69- Martos-Moreno GA, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. *Eur J Endocrinol* 2006; 155 (3): 429-434.

-
- 70- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2548-2556.
- 71- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE 2001 The adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 7 (8):947-953.
- 72- Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L 2001 Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 108:1875-1881.
- 73- Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle causes weight loss in mice. 2001 *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (4):2005-2010.
- 74- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-769.
- 75- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-660.
- 76- Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005; 184:291-318.
- 77- Cummings DE, Weigle DS, Frayo R, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346:1623-30.
- 78- Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschöp M. Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance. A hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001; 142:4163-9.
- 79- Murphy KG, Dhillon WS, Bloom SR. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev* 2006;27:719-727.
- 80- Soriano-Guillén L, Barrios V, Martos G, Chowen JA, Campos-Barros A, Argente J. Effect of oral glucose administration on ghrelin levels in obese children. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:119-121.
- 81- Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004; 144:36-42.
- 82- Soriano-Guillén L, Barrios V, Lechuga-Sancho A, Chowen JA, Argente J. Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Res* 2004;55:830-835.

-
- 83- Broglio F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli G, Papotti M, et al. Non-acylated ghrelin coneracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3062-3065.
- 84- Gauna C, Kiewiet R, Janssen J, Van De Zande B, Delhanty P, Ghigo E et al. Unacylated ghrelin acts as a potent insulin secretagogue in glucose-stimulated conditions. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, 293: E697-E704.
- 85- Gauna N, Meyler F.M, Janssen J, Delhanty P, Abribar T, Van Koetsveld P et al. Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylate plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 5035-5042.
- 86- Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, Vinci P, Pirulli A, Mucci MP et al. Relationships between Desacylated and Acylated Ghrelin and Insulin Sensitivity in the Metabolic Syndrome. 2007,*J Clin Endocrinol Metab* 92: 3935–3940.
- 87- Heijboer AC, Pijl H, Van den Hoek AM, Havekes LM, Romijn JA, Corssmit EP. Gut-brain axis: regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol* 2006;18:883-894.
- 88- McTernan PG, Kusminki CM, Kumar S. Resistin. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17:170-175.
- 89- Pozo J, Argente L. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2002;16:73-90.
- 90- Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:2129-2134.
- 91- Terasawa El, Fernández DL, Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocri Rev* 2001; 22:111-151.
- 92- Neu A, Haber HP, Sonographic measurement of endocrine tissue. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. 3ª edición. M.Ranke, ed. Karger, AG. Basel.2003.p.51-66.
- 93- Moore DC, Schlaepfer LV, Paunier L, Sizonenco PC. Hormonal changes during puberty and transient pubertal gynecomastia : abnormal androgen-estrogen ratios. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:492-499.
- 94- Karlberg J, Kwan CW, Gelande L, Albertsson Wikland K. Pubertal growth assessment. *Horm Res* 2003; 60(Sup11):27-35.
- 95- Rodríguez Hierro F. Pubertad normal. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. J.Argente, A.Carrascosa, R.Gracia Bouthelier, F.Rodríguez Hierro, eds Edimsa, Madrid. 1995.p. 679-698.

-
- 96- Datan M, Hindmarsh P. Normal and abnormal puberty. En: Clinical Pediatric Endocrinology, 5th edition. C. Brook, P. Clayton, R. Brown, eds Blackwell Publishing, Oxford. 2005.p. 183-210.
- 97- Basdemir D, Rogol A. Maduración puberal. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia, 2^a edición. J.Argente, A.Carrascosa, R.Gracia Bouthelier, F. Rodríguez Hierro, eds Doyma, Barcelona 2000.p.843-866.
- 98- Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heder S, Roth C, Parent AS, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? Endocrinology. 2006 Mar;147(3):1166-74.
- 99- Grumbach MM; Styne DM. Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology, and Disorders. En: Ed. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology 10 edition. Saunders (Elsevier Science), Philadelphia, PA: 2003; pp.1115-1286.
- 100- Dungan HM; Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. Endocrinology. 2006 Mar;147(3):1154-8.
- 101- Castellano JM, Navarro VM, Fernández-Fernández R, Nogueiras R, Tovar S, Roa J, et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. Endocrinology 2005 Sep;146(9):3917-25.
- 102- Smith MS, Han VZ, Kirigiti MA, Cowley MA, Grove KL. Metabolic Peptides Regulating GnRH. Abstract and Sympoia: The Endocrine Society's 88th Annual Meeting. 2006 S41-3 (Endo 06,pg 45), June 24-27; Boston, MA.
- 103- Tena-Sempere M. Ghrelin: novel regulator of gonadal function. J Endocrinol Invest. 2005; 28(5 Suppl):26-9.
- 104- Fernández- Fernández R, Navarro VM, Barreiro ML, Vigo EM, Tovar S, Sirotkin AV, et al. Effects of chronic hyperghrelinemia on puberty onset and pregnancy outcome in the rat. Endocrinology. 2005 Jul;146: 3018-25.
- 105- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration. Endocr Rev 2003;24:668-693.
- 106- Slyper AH. The pubertal timing controversy in USA, and a review of possible causative factors for the advance in timing of onset of puberty. Clin Endocrinol 2006; 65: 1-8.

-
- 107- Himes JH. Examining the evidence for recent secular changes in the timing of puberty in US children in light of increases in the prevalence of obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254: 13-21.
- 108- Roemmich JN, Richmond RJ, Rogol AD. Consequences of sport training during puberty. *Journal of Endocrinological Investigation* 2001; 24: 708-715.
- 109- Muñoz MT, Garrido G, Soriano L, Martínez J, Donoso MA, Hernández M. 2002 Aspectos nutricionales en adolescentes deportistas. *Rev Esp Pediatr* 59: 222–231.
- 110- Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F. Obesity in children. *Pediatric Endocrinology*. Lifshitz F (ed). New York, Informa Healthcare, 5th edition, 2007; páginas 1-36.
- 111- Weigley ES. Adolphe Quetelet. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:853.
- 112- Bellizi MC, Dietz WH. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 173S-175S.
- 113- National Center for Health Statistics. Health, Unites States, 2006. With Chartbook on Trends in the health of Americans. Hyattsville, MD: 2006. Library of Congress Catalog Number 76-641496. P. 482.
- 114- Aranceta-Bartrina J, Serra Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B y Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2005; 125:460-466.
- 115- Serra L, Ribas L, Aranceta J, Perez C, Saavedra P, Pena L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003;121(19):725-32
- 116- Freedman DS, Wang J, Maynard LM, Thornton JC, Mei Z, Pierson RN, et al. Relation of BMI to fat and fat-free mass among children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1-8.
- 117- Reilly JJ. Descriptive epidemiology and health consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:327-341.
- 118- De Onis M, Blossner M. The World Health Organization global database on child growth and malnutrition: methodology and applications. *Int J Epidemiol* 2003; 32:518-526.
- 119- Orden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007; 132:2087-2102.
- 120- Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Consensus statement: Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:1871-1887.
- 121- Paidós '84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Madrid: Jofamar, 1985.

-
- 122- Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruíz JR, González-Gross M, Sarria A, et al. The AVENA study group. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 71-76.
- 123- Cole T, Bellizzi M, Flegal K, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240-43.
- 124- Fernández García J.M, Luna del Castillo J.D, López Siguero J.P. Estudio transversal de crecimiento andaluz 2004-2005. *An Pediatr* 2006; 64 (S2): 121-122.
- 125- Sha BY, Yang TL, Zhao LJ, Chen XD, Guo Y, Chen Y et al. Genome-wide association study suggested copy number variation may be associated with body mass index in the Chinese population. *J Hum Genet*. 2009.
- 126- Thorleifsson G et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009 Jan; 41(1):18-24.
- 127- Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Cardiol Rev* 2006; 21:1-6.
- 128- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2304.
- 129- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- 130- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents. Findings from the third National Health and Nutrition Examination survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157: 821-827.
- 131- Zimmet P. The metabolic síndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007 Jun 23; 369 (9579): 2059-61.
- 132- Caprio S. Definitions and pathophysiology of the metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Int J Obes* 2005; 29 (suppl 2): S24-25.
- 133- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *New Engl J Med* 2004; 350: 2362-2374.
- 134- López-Capapé M, Alonso, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 313-319.
- 135- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-28.

-
- 136- Anderwald C, Roden M. Adipotoxicity and the insulin resistance syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 1: 310-319.
- 137- Gibson P, Edmunds L, Haslam DW. An approach to weight management in children and adolescents (2-18 years) in primary care. London: Royal College of Pediatrics. 2002.
- 138- Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:277-282.
- 139- Ebling FJ. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction*. 2005;129: 675-683.
- 140- García Cuartero B, García Lacalle, C, Jiménez Lobo, A, González Vergaz, C, Calvo Rey, M, J Alcázar Villar y E, Díaz Martínez. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(5): 481-90.
- 141- Yeckel CW, Taksali SE, Dziura J, Weiss R, Burgert TS, Sherwin RS, et al. The Normal Glucose Tolerance Continuum in Obese Youth: Evidence for Impairment in β -Cell Function Independent of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 747-754.
- 142- Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-810.
- 143- Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90: 10-4.
- 144- Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996;128: 608-615.
- 145- Ramadhani MK, Grobbee DE, Bots ML, Castro M, Vos LE, Oren A et al. Lower birth weight predicts metabolic syndrome in young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)-study. *Atherosclerosis* 2006; 184: 21-27.
- 146- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, Volume 27, Supplement 1, January 2004.
- 147- Goran MI, Ball GDC, Cruz ML. Cardiovascular endocrinology 2: obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 1417-1427.

-
- 148- The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education program working group on High Blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.
- 149- Kannel WB, Brand N, Skinner JJ, et al. The relation of obesity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1967; 67:48-59.
- 150- Howard BV. Insulin actions in vivo: insulin and lipoprotein metabolism. En: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. New York: John Wiley and Sons, 1997.
- 151- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2362-2374.
- 152- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino F. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355-365.
- 153- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-919.
- 154- Ahima RS. Central actions of adipocyte hormones. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 307-313.
- 155- Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:48-53.
- 156- Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:54-61.
- 157- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107:450-5.
- 158- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002;35:373-9.
- 159- Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2008 Jun;42(6):817-26.
- 160- Tratado de Nutrición Pediátrica. R. Tojo. Ediciones Doyma 2001.
- 161- Villegas JA, Zamora S. Necesidades nutricionales de deportistas. *Arch Med Deport* 1991; 30:169-179.
- 162- FAO/OMS. Expert Consultation Report: Energy and Protein Requirements. Technical Report Series 724. Ginebra: WHO, 1985.

-
- 163- Zamora S, Sánchez de Medina F, Gil A, Madrid JA. Nutrición y dietética en la actividad física. En: González J, ed. Fisiología de la actividad física y del deporte. Madrid: McGraw Hill- Interamericana, 1992; 19-51.
- 164- Mahan LK, Escott- Stump S. Nutrición para entrenamiento y desempeño deportivos. En: Mahan LK, Escott-Stump S, eds. Nutrición y dietoterapia de Krause. Nueva York: McGraw Hill- Interamericana, 1998; 503-523.
- 165- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la adolescencia. En: Ballabriga A, Carrascosa A, eds. Nutrición en la infancia y adolescencia. Madrid: Ergón, 1998; 327-357.
- 166- Duhamel JF, Bougle D, Guincestre JY. Nutrition and physical exercise in young athletes. En: Ballabriga A, ed. Feeding from toddlers to adolescence. Workshop Series. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1996;235-245.
- 167- Zamora S, Sánchez de Medina F, Villegas JA. Alimentación y deporte. En: Marcos JF, Santonja R, eds. Olimpismo y medicina deportiva. Madrid: Rafael Santonja, 1996; 45-76.
- 168- Departamento de Nutrición. Ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 1998.
- 169- NRC. Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowance. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
- 170- Viña J, Pallardó FV, Nutrición y ejercicio físico. En: Hernández M, Sastre, eds. Tratado de Nutrición. Madrid: Díaz de Santos, 1999;715-721.
- 171- Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. Regulación central de la ingestión alimentaria y el gasto energético: acciones moleculares de la insulina, la leptina y el ejercicio físico. Rev neurol 2007; 45: 672-82.
- 172- Kotz CM. Integration of feeding and spontaneous physical activity: role for orexin. Physiol Behav 2006; 88: 294-301.
- 173- Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd; 1962. p.37.
- 174- Esparza, F. (Editor) (1993) Manual de Cineantropometría. Pamplona: (G.R.E.C.) FE.ME.DE.
- 175- Moreno LA, Fleta J, Mur L, Rodríguez G, Sarría A, Bueno M. Waist circumference values in Spanish children- Gender related differences. Eur J Clin Nutr. 1999; 53: 429-433.
- 176- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington (DC): National Academy Press. 1997.

-
- 177- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary intakes for vitamin A, vitamin K, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington (DC): National Academy Press. 2001.
- 178- Greulich WW & Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of hand and wrist. Edn 2. Stanford, CA: Stanford University Press, 1959.
- 179- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001 May 16;285(19):2486-97.
- 180- Potau N; Gussinyé M; Sánchez Ufarte C; Riqué S; Vicens-Calvet E; Carrascosa A. Hyperinsulinemia in pre- and postpubertal children small for gestational age. Horm Res 2001; 56: 146-150.
- 181- Adair LS, Gordon-Larsen P. Maturation timing and overweight prevalence in US adolescent girls. Am J Public Health. 2001; 91:642-644.
- 182- Frisch RE, McArthur JW. Menstrual Cycles: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. Science 1974; (185): 949-951.
- 183- Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. Pediatrics 2008 (121) Suppl 3:S208-17.
- 184- Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: differences by race and gender. Pediatrics. 1997; 99: 804-807.
- 185- Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. Pediatrics. 2001; 108:347-353.
- 186- Garn SM, LaVelle M, Rosenberg KR, Hawthorne VM. Maturation timing as a factor in female fatness and obesity. Am J Clin Nutr 43: 1986; 43 (6):879-883.
- 187- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP: The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. End Rev 2003, 24:668-693.
- 188- Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK: Effects of obesity on growth and puberty. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005, 19:375-390.
- 189- Karlberg J: Secular trends in pubertal development. Horm Res 2002, 57 Suppl 2:19-30.

-
- 190- Carlsoon B, Ankarberg C, Rosberg S, Norjavaara E, Albertsson- Wikland K and Carlsoon LM. Serum leptin concentration in relation to pubertal development Arch Dis Child 1997, 77: 396-400.
- 191- Matkovic V, Illich JZ and Skugor M Leptin is inversely related to age at menarche in human females J Clin Endocrinol Metab 1997, 82: 3239-3245.
- 192- Moschos S, Chan JL and Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review Fertil Steril 2002, 77: 433-444.
- 193- Matkovic V, Illich JZ and Skugor M. Leptin is inversely related to age at menarche in human females J Clin Endocrinol Metab 1997, 82: 3239-3245.
- 194- Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier J. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. J Clin Invest 1997; 99:391-395.
- 195- WarrenMP. The effects of exercise on pubertal progression and reproductive function in girls. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 51 (5):1150-7.
- 196- Roemmich JN, Richmond RJ, Rogol AD. Consequences of sport training during puberty. J Endocrinol Investig 2001; 24: 708-715.
- 197- Georgopoulos NA, Markou KB, Theododopoulou A, Vagenakis GA, Bernadot D, Leguise M et al. Height velocity and skeletal maturation in elite female rhythmic gymnasts. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 :5159-5164.
- 198- Sundgot-Borgen J. Eating disorders, energy intake, training volume and menstrual function in high-level modern rhythmic gymnasts. Int J Sport Nutr 1996: 2: 100-109.
- 199- Bradney BS, Hendrich PG, Stuckey S & Seeman E. Short stature and delayed puberty in gymnasts: influence of selection bias on length and the duration of training on trunk length. J Pediatr. 2000; 36: 149–155.
- 200- Courteix, D; Lespessailles, E; Obert, P; Benhamou, CL. Skull bone mass deficit in prepubertal highly-trained gymnast girls. Int-J-Sports-Med. 1999; 20 (5): 328-33.
- 201- Castelo- Branco C, Reina F, Montivero AD, Colodron M, Vanrell JA. Influence of high-intensity training and of dietetic and anthropometric factors on menstrual cycle disorders in ballet dancers. Gynecol Endocrinol. 2006; 22(1):31-5.
- 202- Buckler J. A longitudinal study of adolescence growth. London: Springer-Verlag; 1990.p.101-253.

-
- 203- Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr* 1997; 131: 618-621.
- 204- Ong KK, Ahmed ML, Dunger DB. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): The European trend. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;254-255: 8-12.
- 205- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en las adolescencia. En: Ballabriga A, Carrascosa A, eds. *Nutrición en la infancia y la adolescencia*. 2º ed. Ergon. 2001, pags: 449-491.
- 206- Garn SM, LaVelle M, Rosenberg KR, Hawthorne VM. Maturation timing as a factor in female fatness and obesity. *Am J Clin Nutr*.1986; 43: 879-883.
- 207- Quintas ME, Ortega RM, López-Sobaler AM, Garrido G, Requejo AM. Influence of dietetic and anthropometric factors and of the type of sport practised on bone density in different groups of women. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57 Suppl 1:S58-62.
- 208- Cupisti A, D'Alessandro C, Castrogiovanni S, Barale A, Morelli E. Nutrition survey in elite rhythmic gymnasts. *J Sports Med Phys Fitness*. 2000;40(4):350-5.
- 209- American College of Sports Medicine. Nutrition and athletic performance. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2000;32: 2130-2145.
- 210- Malina RM. Energy and nutritional requirements. In: Malina RM, Bouchard C, Bar-Or O, editors. *Growth, maturation and physical activity*. Champaign (IL): Human Kinetics; 2004. p. 429-256.
- 211- Food and Nutrition Board, I.O.M., Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. 2006, Washington (DC): National Academy Press.
- 212- Burke, L.M., et al., Guidelines for daily carbohydrate intake. Do athletes achieve them? *Sports Med*, 2001; 24: 267-299.
- 213- Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-99.
- 214- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in Childhood. *Pediatrics* 1998; 101: 141-147.
- 215- Fogelholm M, Rankinen T, Isokääntä M, Kujala U, Uusitupa M. Growth, dietary intake, and trace element status in pubescent athletes and schoolchildren. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32(4):738-46.

-
- 216- Barness LA (ed). *Pediatric Nutrition Handbook*. 3 rd ed. Elk Grove Village III: American Academy of Pediatrics, 1993; 100-106.
- 217- Castillo M, Lapieza MG, Nuviala M. Minerales y micronutrientes en la dieta de las mujeres deportistas. *Arch Med Deport* 1996; 195: 205-211.
- 218- Pate R, Miller B, Davis J, Slentz C, Klingshirn L. Iron status of female runners. *Int J Sport Nutr* 1993; 3: 222-231.
- 219- Magazanik A, Weistein Y, Abarbanel J, Lewinski U, Shapiro Y, Inbar O, Epstein S. Effect of an iron supplement on body iron status and aerobic capacity of young training women. *Eur J Appl Physiol* 1991; 62: 317-328.
- 220- Van Loan M, Sutherland B, Lowe N, Turnlund J, King J. The effects of zinc depletion on peak force and total work of knee and shoulder extensor and flexor muscles. *Int J Sport Nutr* 1999; 9: 125-135.
- 221- Nuviala R, Lapieza M, Bernal E. Magnesium, zinc, and copper status in women involved in different sports. *Int J Sport Nutr* 1999; 9: 295-309.
- 222- Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gussinyé M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white mediterranean spanish children and adolescents: change related to age, sex and puberty. *Pediatr Res* 1994; 35: 362-366.
- 223- Anderson J. Calcium, phosphorus and human bone development. *J Nutr* 1996; 126: 1153-1158.
- 224- Barr SI, Makay HA. Nutrition, exercise and bone status in youth. *Int J Sport Nutr* 1998; 8: 124-142.
- 225- Nieves J, Golden AL, Siris E, Kelsey JL, Lindsay R. Teenage and current calcium intake are related to bone mineral density of the hip and forearm in women aged 30-39 years. *Am J Epidemiol* 1995;141:342-351.
- 226- Food and Nutrition Board. National Academic of Sciences. *Dietary References Intakes (DRIs) for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6 and Choline*. Washington DC. 1997.
- 227- Nuviala R, Lapieza M, Bernadette M, Cejudo M. Estudio nutricional en mujeres deportistas de élite.(II). Microminerales y Vitaminas. *Arch Med Deport*. 1999; 70: 143-153.
- 228- Rourke KM, Bowering J, Turkki P, Buckenmeyer PJ, Thomas FD, Keller BA et al. Bone mineral density in weight bearing and nonweight-bearing female athletes. *Ped Exer Science* 1998; 10: 28-37.
- 229- Friedman Z. Vitamin E Problems. *Pediatrics* 1986; 78: 376-377.

-
- 230- Carter JEL, Heath BH. Somatotyping: development and implications. Cambridge Studies in Biological Anthropology 1990 (Volumen 5). Cambridge University Press.
- 231- Esparza, F. (Editor) (1993) Manual de Cineantropometría. Pamplona: (G.R.E.C.) FE.ME.DE.
- 232- Koutkia P, Canavan B, Johnson ML, DePaoli A, Grinspoon S. Characterization of leptin pulse dynamics and relationship to fat mass, growth hormone, cortisol, and insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E372-379.
- 233- Woods AJ, Stock MJ. Leptin activation in the hypothalamus *Nature* 1996; 381: 745.
- 234- Veniant MM, LeBel CP. Leptin: from animals to humans. *Curr Pharm Des* 2003;9:811-8.
- 235- Nakai Y, Hamagaki S, Kato S, Seino Y, Kurimoto F. Leptin in women with eating disorders. *Metabolism* 1999; 48. 217-220.
- 236- Haas V, Onur S, Paul T, Nutzinger DO, Bosy-Westphal A, Hauer M et al. Leptin and body weight regulation in patients with anorexia nervosa before and during weight recovery. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:889-896.
- 237- Grinspoon S, Gulick T, Askari H, et al. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3861-3863.
- 238- Balligand JL, Brichard SM, Brichard V, Desager JP, Lambert M. Hypoleptinemia in patients with anorexia nervosa: loss of circadian rhythmic and unresponsiveness to short-term refeeding. *Eur J Endocrinol* 1998;138:415-420.
- 239- Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2904-2910.
- 240- Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr* 1997; 131: 833-838.
- 241- Landt M, Parvin CA, Wong M. Leptin in cerebrospinal fluid from children: correlation with plasma leptin, sexual dimorphism, and lack of protein binding. *Clin Chem* 2002; 46:854-858.
- 242- Zastrow O, Seidel B, Kiess W, Thiery J, Keller E, Böttner A, et al. The soluble leptin receptor is crucial for leptin action: evidence from clinical and experimental data. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27: 1472-1478.

-
- 243- Kratzsch J, Lammert A, Bottner A, Seidel B, Mueller G, Thiery J, et al. Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4587-4594.
- 244- Chan JL, Blüher S, Yiannakouris N, Suchard MA, Kratzsch J, Mantzoros CS. Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans. *Diabetes* 2002; 51:2105-2112.
- 245- Mann DR, Johnson AO, Gimpel T, Castracane VD. Changes in circulating leptin, leptin receptor, and gonadal hormones from infancy until advanced age in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3339-3345.
- 246- Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr* 1997;131:833-838.
- 247- Reinehr T, Kratzsch J, Kiess W, Andler W. Circulating soluble leptin receptor, leptin, and insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1230-1235.
- 248- Cinaz P, Bideci A, Camurdan MO, Güven A, Gönen S. Leptin and soluble leptin receptor levels in obese children in fasting and satiety states. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 303-307.
- 249- Bagdade JD, Bierman EL, Porte DJ. The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J Clin Invest.* 1967; 46: 1549-1557.
- 250- Thissen JP, Ketelslegers JM. Endocrine response to undernutrition from the experimental model to human physiology. *Clinical issues in Growth Disorders: evaluation, Diagnosis and Therapy*, PP 131-150. Eds A Prader & Rappaport. London: Freund Publishing House Ltd, 1994.
- 251- Khosla S. Editorial : Leptin – central or peripheral to the regulation of bone metabolism ? *Endocrinology* 2002; 143: 4161-4164.
- 252- Kaufman BA, Warren MP, Domínguez JE, Wang J, Heymsfield SB & Pierson RN. 2002 Bone density and amenorrhea in ballet dancers are related to a decreased resting metabolic rate and lower leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2777-2783.
- 253- Courteix D, Rieth N, Thomas T, Van Praagh E, Benhamou CL, Collomp K, Lespessailles E, Jaffré C. Preserved Bone Health in Adolescent Elite Rhythmic Gymnasts despite Hypoleptinemia. *Horm Res* 2007;68:20-27.

-
- 254- Muñoz MT, De la Piedra C, Barrios V, Garrido G, Argente J. 2004 Changes in bone density and bone markers in rhythmic gymnasts and ballet dancers: implications for puberty and leptin levels. *Eur J Endocrinol.* 151: 491-496.
- 255- Chehab FF, Qiu J, Mounzih K, Ewart-Toland A, Ogus S. Leptin and reproduction. *Nutr Rev* 2002;60:S39-46.
- 256- Ge H, Huang L, Pourbahrami T, Li C. Generation of soluble leptin receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors in vitro and vivo. *J Biol Chem* 2002;277: 45898-903.
- 257- Tsao TH, Yang JB, Yang CB, Hsu CH, Liou TL. The soluble leptin receptor of regular exercisers. *Int J Sports Med.* 2007;28 (9) :732-5.
- 258- Chan JL, Blüher S, Yiannakouris N, Suchard MA, Kratzsch J, Mantzoros CS. Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans. *Diabetes* 2002; 51:2105-2112.
- 259- Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr* 1997; 131: 833-838.
- 260- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50:1511-1525.
- 261- El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Björbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000; 105:1827-1832.
- 262- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriaciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.*1996; 334: 292-295.
- 263- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005; 26:439-451.
- 264- Martos-Moreno GA, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. *Eur J Endocrinol.* 2006;155: 429-434.
- 265- Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y & Libby P. 2006 Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (London)* 110: 267–278.

- 266- Housova J, Anderlova K, Krizová J, Haluzikova D, Kremen J, Kumstýrová T et al. Serum Adiponectin and Resistin Concentrations in Patients with restrictive and Binge/Purge Form of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1366–1370.
- 267- Bottner A, Kratzsch J, Muller G, Kapellen TM, Bluher S, Keller E, Bluher M & Kiess W. 2004 Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 89: 4053–4061.
- 268- Tsou PL et al. Sex-Related Differences Between Adiponectin and Insulin Resistance in Schoolchildren. *Diabetes Care* 2004; 27:308–313.
- 269- Blüher M, Williams CJ, Klöting N, Hsi A, Ruschke K, Oberbach A et al. Gene Expression of Adiponectin Receptors in Human Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Is Related to Insulin Resistance and Metabolic Parameters and Is Altered in Response to Physical Training. *Diabetes Care* 2007;30:3110-3115.
- 270- Richards JB, Valdes AM, Burling K, Perks UC, and Spector TD. Serum Adiponectin and Bone Mineral Density in Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1517–1523.
- 271- Adamandia D. Kriketos et al. Exercise Increases Adiponectin Levels and Insulin Sensitivity in Humans. *Diabetes Care* 2004; 27 (2): 629.
- 272- Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after Weight Loss in Obese Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3790–3794.
- 273- Díez JJ, P.Iglesias. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 293–300.
- 274- Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Uchida N, Nakane T, Kodera K et al. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res*. 2003; 11(9):1072-9.
- 275- Kojima M. The discovery of ghrelin--a personal memory. *Regul Pept*. 2008; 145(1-3):2-6.
- 276- Van der Lely AJ. Ghrelin and new metabolic frontiers. *Horm Res*. 2009; 71: :129-33.
- 277- Soriano-Guillén L, Barrios V, Martos G, Chowen JA, Campos-Barros A, Argente J. Effect of oral glucose administration on ghrelin levels in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(1):119-21.
- 278- Wang XM, Jiang YJ, Liang L, Du LZ. Changes of ghrelin following oral glucose tolerance test in obese children with insulinresistance. *World J Gastroenterol*. 2008; 28;14(12):1919-24.
- 279- Torsello A, Brambilla F, Tamiazzo L, Bulgarelli I, Rapetti D, Bresciani E, Locatelli V. Central dysregulations in the control of energy homeostasis and endocrine alterations in anorexia and bulimia nervosa. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(11):962.

-
- 280- Egido EM, Rodríguez-Gallardo J, Silvestre RA & Marco J. Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 241-244.
- 281- Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T & Kangawa K. Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: R1–R3.
- 282- Baldelli R, Bellone S, Castellino N, Petri A, Rapa A, Vivenza D, Bellone J, Broglio F, Ghigo E, Bona G. Oral glucose load inhibits circulating ghrelin levels to the same extent in normal and obese children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar;64(3):255-9.
- 283- Wang XM, Jiang YJ, Liang L, Du LZ. Changes of ghrelin following oral glucose tolerance test in obese children with insulinresistance. *World J Gastroenterol*. 2008; 28;14(12):1919-24.
- 284- Bacha F, Arslanian SA. Ghrelin suppression in overweight children: a manifestation of insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2725-2730.
- 285- Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin M, Roder E, Visintin L et al. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and fat distribution in liver and skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288:E228–E235.
- 286- McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Frayo RS, Cummings DE Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1630–1635.
- 287- Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y et al. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology* 2005;146:2255–2264.
- 288- Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, Vinci P, Pirulli A, Mucci M et al. Relationships between Desacylated and Acylated Ghrelin and Insulin Sensitivity in the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3935-40.
- 289- Dietz WH, Robinson TN. Use of the body mass index as a measure of overweight in children and adolescent. *J Pediatr* 1998; 132: 191-193.
- 290- Sweeting HN. Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence:a field guide for the uninitiated. *Nutr J* 2007; 6:32.
- 291- Delgado-Noguera M, Tort S, Bonfill X, Gich I, Alonso-Coello P. Quality assessment of clinical practice guidelines for the prevention and treatment of childhood overweight and obesity. *Eur J Pediatr*. 2008 Sep 25.
- 292- Zimmet P. The metabolic síndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007;23; 369 (9579): 2059-61.

-
- 293- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *New Engl J Med* 2004; 350:2362-2374.
- 294- Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S: Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 144: 47–55.
- 295- Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *J Pediatr*. 2008 ;152(2):177-84.
- 296- Caprio S, Tamborlane WV: Effect of puberty on insulin action and secretion. *Semin Reprod Endocrinol* 1994; 12: 90–96.
- 297- Caprio S, Cline G, Boulware S, Permante C, Shulman GI, Sherwin RS, Tamborlane WV: Effects of puberty and diabetes on metabolism of insulin-sensitive fuels. *Am J Physiol* 1994; 266:E885–E891.
- 298- Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong C-P, Prineas R, Luepker RV, Sinaiko AR: Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48:2039–2044.
- 299- Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 1987; 110 :481–487.
- 300- Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV: Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315:215–219.
- 301- Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH: Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:172–178.
- 302- Caprio S, Plewe G, Diamond MP, Simonson DC, Boulward SD, Sherwin RS, Tamborlane WV: Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatrics* 1989; 114:963–967.
- 303- Goran MI, Gower BA. Longitudinal Study on Pubertal Insulin Resistance. *Diabetes* 2001; 50(11):2444-50.
- 304- De Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull*. 2004 Mar;25(1 Suppl):S15-26

-
- 305- Rosner B, Prineas R, Loggie J, Daniels SR: Percentiles for body mass index in U.S. children 5 to 17 years of age. *J Pediatr* 1998; 132:211–222.
- 306- Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, Rife R, Tamborlane WV: Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children. *Diabetologia* 1996; 39:1489–1497.
- 307- Arslanian S, Suprasongsin C: Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: is “Syndrome X” present? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1058–1062.
- 308- Cook JS, Hoffman RP, Stene MA, Hansen JR: Effects of maturational stage on insulin sensitivity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:725–730,.
- 309- Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH: Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:172–178.
- 310- Ice CL, Murphy E, Evans M, Neal WA: Metabolic syndrome in fifth grade children with acanthosis nigricans: results from the CARDIAC project. *World J Pediatr* 2009; 5 (1):23-30.
- 311- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents Findings from the Third National Health And Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-7.
- 312- Atabek ME, Pirgon O. Assessment of insulin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glucose tolerance test in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20(2):187-95.
- 313- Brufani C, Tozzi A, Fintini D, Ciampalini P, Grossi A, Fiori R, et al. Sexual dimorphism of body composition and insulin sensitivity across pubertal development in obese Caucasian subjects. *Eur J Endocrinol*. 2009 ;160(5):769-75.
- 314- Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802–810.
- 315- Brufani C, Tozzi A, Fintini D, Ciampalini P, Grossi A, Fiori R et al. Sexual dimorphism of body composition and insulin sensitivity across pubertal development in obese Caucasian subjects. *Eur J Endocrinol*. 2009 Feb 16.
- 316- Yeste D, Betancourth S, Gussinyé M, Potau N, Carrascosa. Glucose intolerance in obese children and adolescents. *Med Clin (Barc)*. 2005;25(11):405-8.
- 317- Nicklas BJ, Rogus EM, Berman DM, Dennis KE, Goldberg AP. Responses of adipose tissue lipoprotein lipase to weight loss affect lipid levels and weight regain in women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279:E1012–E1019.

-
- 318- Deschamps I, Desjeux JF, Machinot S, Rolland F, Lestrade H. Effects of diet and weight loss on plasma glucose, insulin and free fatty acids in obese children. *Pediatr Res*. 1978;12:757–760.
- 319- Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W. Insulin Sensitivity Among Obese Children and Adolescents, According to Degree of Weight Loss. *Pediatrics* 2004;114:1569–1573.
- 320- Caprio S, Tamborlane WV: Effect of puberty on insulin action and secretion. *Semin Reprod Endocrinol* 1994;12:90–96.
- 321- Caprio S, Cline G, Boulware S, Permnente C, Shulman GI, Sherwin RS, Tamborlane WV: Effects of puberty and diabetes on metabolism of insulin-sensitive fuels. *Am J Physiol* 1994; 266:E885–E891.
- 322- Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández LongásA, López-Siguero JP, Sánchez González E, Sobradillo Ruiz B, Yeste Fernández D; Grupo Colaborador Español. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Jun;68(6):552-69.
- 323- Bloch CA, Clemons PSMA: Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 1987; 110: 481–487.
- 324- Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH: Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:172–178.
- 325- Caprio S, Plewe G, Diamond MP, Simonson DC, Boulward SD, Sherwin RS, Tamborlane WV: Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr* 1989; 114: 963–967.
- 326- Viner RM, Hindmarsh PC, Taylor B, Cole TJ. Childhood body mass index (BMI), breastfeeding and risk of Type 1 diabetes: findings from a longitudinal national birth cohort. *Diabet Med*. 2008; 25(9):1056-61.
- 327- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; (27) Supplement 1.
- 328- Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin—its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res*. 2002; 34: 469–474.
- 329- Hug C, Lodish HV. Visfatin: a new adipokine. *Science*. 2005; 307: 366–367.
- 330- Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 3790–3794.

-
- 331- Reinehr T, Roth CL, Alexy U, Kersting M, Kiess W, Andler W. Ghrelin levels before and after reduction of overweight due to a low fat high carbohydrate diet in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 9(4):362-8.
- 332- The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education program working group on High Blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.
- 333- Schotte DE, Stunkard AJ. The effects of weight reduction on blood pressure in 301 obese patients. *Arch Intern Med*. 1990;150:1701–1704.
- 334- Novi RF, Porta M, Lamberto M, Molinatti GM. Reductions of body weight and blood pressure in obese hypertensive patients treated by diet. A retrospective study. *Panminerva Med*. 1989;31:13–15.
- 335- Staessen J, Fagard R, Amery A. The relationship between body weight and blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1988; 2: 207–217.
- 336- Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *J Am Med Assoc*. 1978; 240: 1607–1610.
- 337- Pinhas-Hamiel O, Lerner-Geva L, Copperman NM, Jacobson MS. Lipid and Insulin Levels in Obese Children: Changes with Age and Puberty. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;5(11):2825-31.
- 338- Berenson GS, Srinivasan SR, Cresanta JL, Foster TA, Webber LS. Dynamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and sexual maturation. *Am J Epidemiol*. 1981;113:157–70.
- 339- Twisk JW, Kemper HC, Mellenbergh GJ, van Mechelen W. A new approach to tracking of subjects at risk for hyper- cholesteremia over a period of 15 years: The Amsterdam Growth and Health Study. *Eur J Epidemiol*. 1997;13:293–300.
- 340- Bratberg GH, Nilsen TI, Holmen TL, Vatten LJ. Early sexual maturation, central adiposity and subsequent overweight in late adolescence. A four-year follow-up of 1605 adolescent Norwegian boys and girls: the Young HUNT study. *BMC Public Health*. 2007; 12;7:54.
- 341- Twisk JW, Kemper HC, Mellenbergh GJ. Longitudinal development of lipoprotein levels in males and females aged 12–28 years: the Amsterdam Growth and Health Study. *Int J Epidemiol*. 1995; 24:69 –77.

-
- 342- Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA: Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006; 148:188–194.
- 343- Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA. Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States. *Pediatrics*. 2004;114:1534–1544.
- 344- McCarthy HD, Jarrett KV, Emmett PM, Rogers I. Trends in waist circumferences in young British children: a comparative study. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:157–162.
- 345- McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11–16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *BMJ*. 2003; 326:624.
- 346- Rudolf MC, Greenwood DC, Cole TJ, et al. Rising obesity and expanding waistlines in schoolchildren: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2004; 89:235–237.
- 347- Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, et al. Increasing central adiposity: the Nepean longitudinal study of young people aged 7–8 to 12–13 y. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29:1353–1360.
- 348- Moreno LA, Sarria A, Fleta J, Marcos A, Bueno M. Secular trends in waist circumference in Spanish adolescents, 1995 to 2002. *Arch Dis Child*. 2005; 90 :818–819.
- 349- Martínez Olmos MA, Bellido Guerrero D, Blay Cortés V. *Rev. Esp Obes*. 2004; 1: 42-49.
- 350- Walkera EC, Bogaa AS, García Alonso L y Lorenzo Patiño MJ. Eficacia de la reducción de peso en la curación de la esteatohepatitis no alcohólica en un adolescente obeso. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(2):184-7.
- 351- Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough J. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Sem Liver Dis*. 2001;21:17-26.
- 352- Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci*. 1997;42: 1428-32.
- 353- Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr*. 2000;136:727-33.
- 354- Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:54-61.
- 355- Roberts EA. Steatohepatitis in children. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2002;16:749-65.
- 356- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107:450-5.

-
- 357- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002; 35: 373-9.
- 358- Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vicenio A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr*. 1994;125:239-41.
- 359- Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quantitative scale of Acanthosis Nigricans. *Diabetes Care*. 1999; 22(10):1655-9.
- 360- Gilkison C, Stuart CA: Assessment of patients with acanthosis nigricans skin lesion for hyperinsulinemia, insulin resistance and diabetes risk. *Nurse Pract* 1992; 17: 26-44.
- 361- García De Alvaro MT, Muñoz MT, Barrios V, Martínez G, Martos-Moreno GA, Hawkins F and Argente J. 2007 Regional Fat distribution in adolescents with anorexia nervosa: effect of duration of malnutrition and weight recovery. *Eur J Endocrinol* 157: 473-479.
- 362- Maggioni A. Nutrition and physical activity with particular emphasis on bone health. *J. Am. Coll. Nutr.*1998; 17: 103–104.
- 363- Sundgot-Borgen J. The triad of disordered eating, amenorrhoea and osteoporosis. 1998; 7: 1–8.
- 364- Nickols-Richardson SM, O'Connor PJ, Shapses SA, Lewis RD. Longitudinal bone mineral density changes in female child artistic gymnasts. *J. Bone Miner. Res.* 1999; 14, 994–1002.
- 365- Proctor KL, Adams WC, Shaffrath JD, Van Loan MD. Upperlimb bone mineral density of female collegiate gymnasts versus controls. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2002; 34, 1830–1835.
- 366- Pettersson U, Nordstrom P, Alfredson H, Henriksson-Larsen K & Lorentzon R Effect of high impact activity on bone mass and size in adolescent females: a comparative study between two different types of sports. *Calcif. Tissue Int.* 2000; 67: 207–214.
- 367- Duncan CS, Blimkie CJ, Cowell CT, Burke ST, Briody JN & Howman R. Bone mineral density in adolescent female athletes: relationship to exercise type and muscle strength. *Med. Sci. Sports Exerc.*2002; 34: 286–294.
- 368- Daly RM, Rich PA, Klein R. Influence of high impact loading on ultrasound bone measurements in children: a cross-sectional report. *Calcified Tissue International* 1997; 60: 401–404.
- 369- Young N, Formica C, Schmukler G, Seeman E. Bone density at weight-bearing and non weight-bearing sites in ballet dancers: the effects of exercise, hypogonadism, and body weight. *J. Clin.Endocrinol. Metab.*1995; 78, 449–454.

- 370- Bratberg GH, Nilsen TI, Holmen TL, Vatten LJ: Combined influence of early sexual maturation and central adiposity on subsequent stature: A four year follow-up of 1605 Norwegian boys and girls: the Young –HUNT study. *Eur J Pediatr* 2006, 165: 787-793.
- 371- Freedman DS. The relation of menarcheal age to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa heart study. *BMC Pediatrics* 2003, 3:3.
- 372- Castillo MC, Lapieza & Nuviala RJ (1996): Minerales y micronutrientes en la dieta de mujeres deportistas. *Archi. Med. Deporte* XIII, 195–205.
- 373- Manore MM (2002): Dietary recommendations and athletic menstrual dysfunction. *Sports Med.* 32, 887–901.
- 374- Ziegler P, Sharp R, Hughes V, Evans W, Khoo CS. Nutritional status of teenage female competitive figure skaters. *J. Am. Diet.Assoc.* 2002; 102:374–379.
- 375- Uusi-Rasi K, Haapasalo H, Kannus P, Pasanen M, Sieva´nen H, Oja P, Vuori I Determinants of bone mineralization in 8 to 20 years old Finnish females. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1997; 51,:54–59.
- 376- Tegarden D, Weaver CM .Calcium supplementation increases bone density in adolescent girls. *Nutr. Rev.* 1994;52: 171–173.
- 377- Welten DC, Kemper HC, Post GB, Van Staveren WA. A metanalysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J. Nutr.* 1995; 125, 2802–2813.
- 378- Ciancaglini P, Pizaur JM, Curti C, Tedesco AC, Leone FA. Effect of membrane moiety and magnesium ions on the inhibition of matrix-induced alkaline phosphatase by zinc ions. *Int. J. Biochem.* 1990; 22, 747–751.
- 379- Holick MF (1996): Vitamin D and bone health. *J. Nutr.* 126, S1159–S1164.
- 380- Teixeira PJ, Sardinha LB, Going SB, Lohman TG. Total and regional fat and serum cardiovascular disease risk factors in lean and obese children and adolescents. *Obes Res.* 2001 Aug;9(8):432-42.
- 381- Stephen R. Daniels, John A. Morrison, Dennis L. Sprecher, Philip Khoury, Thomas R. Kimball. Association of Body Fat Distribution and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. *Circulation.* 1999;99:541-545.
- 382- Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, and Tamborlane WL. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64 (1):12-7.
- 383- Goran MI, Gower BA. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:149S–156S.

-
- 384- Brambilla P, Manzoni P, Agostini G, Beccaria L, Ruotolo G, Sironi S, Del Maschio A, Chiumello G. Persisting obesity starting before puberty is associated with stable intra-abdominal fat during adolescence. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23:299–303.
- 385- Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989;15:83-109.
- 386- Manzoni P, Brambilla P, Pietrobelli A, Beccaria L, Bianchessi A, Mora S and Chiumello G. Influence of body composition on bone mineral content in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 603-7.
- 387- Turner CH, Forwood MR, Rho JY, Yoshikawa T. Mechanical loading thresholds for lamellar and woven bone formation. *J Bone Miner Res* 1994;9:87-97.
- 388- European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Br Med J* 1987;295:914-5.
- 389- Snow-Harter C, Bouxsein M, Lewis B, Charette S, Weinstein P, Marcus R. Muscle strength as a predictor of bone mineral density in young women. *J Bone Miner Res* 1990;5:589-95.
- 390- Goulding A, Taylor RW, Jones IE *et al.* Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:627–632.
- 391- Leonard MB, Shults J, Wilson BA, Tershakovec AM, Zemel BS. Obesity during childhood and adolescence augments bone mass and bone dimensions. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:514–523.
- 392- Petit MA, Beck TJ, Shults J *et al.* Proximal femur bone geometry is appropriately adapted to lean mass in overweight children and adolescents. *Bone* 2005;36:568–576.
- 393- Clark EM, Ness AR, Tobias JH. Adipose tissue stimulates bone growth in prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2534–2541.
- 394- Stettler N, Berkowitz RI, Cronquist JL, Shults J, Wadden TA, Zemel BS, Leonard MB. Observational Study of Bone Accretion During Successful Weight Loss in Obese Adolescents. *Obesity*. 2008; 16, 96–101.
- 395- Heinonen A, Oja P, Kannus P, Sievanen H, Manttari A, Vuori I. Bone mineral density of female athletes in different sports. *Bone Miner* 1993;23: 1-14.
- 396- Young N, Formica C, Schmukler G, Seeman E. Bone density at weight-bearing and non weight-bearing sites in ballet dancers: the effects of exercise, hypogonadism, and body weight. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 78, 449–454.
- 397- Manzoni P, Brambilla P, Pietrobelli A, Beccaria L, Bianchessi A, Mora S and Chiumello G. Influence of body composition on bone mineral content in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 603-7.

- 398- Cobayashi F, Lopes LA, Taddei JA. Bone mineral density in overweight and obese adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81(4):337-42.
- 399- Maor G, Rochwerger M, Segev Y, Phillip M. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J Bone Miner Res*. 2002; 17(6):1034-43.
- 400- Ness-Abramof R, Apovian CM. Waist circumference measurement in clinical practice. *Nutr Clin Pract*. 2008; 23(4):397-404.
- 401- Cobellis L, De Falco M, Mastrogiacomo A, Giraldi D, Dattilo D, Scaffa C, et al. Modulation of apelin and APJ receptor in normal and preeclampsia-complicated placentas. *Histology and Histopathology* 2007 22 1–8.
- 402- Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005 146 1764–1771.
- 403- Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS , Shagoury JK et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003 Oct 23;349(17):1614-27.
- 404- Nathan BM, Hodges CA, Supelak PJ, Burrage LC, Nadeau JH, Palmert MR. A quantitative trait locus on chromosome 6 regulates the onset of puberty in mice. *Endocrinology*. 2006 Nov;147(11):5132-8.
- 405- Guo Y, Shen H, Xiao P, Xiong DH, Yang TL, Guo YF et al. Genomewide linkage scan for quantitative trait loci underlying variation in age at menarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):1009-14.
- 406- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics CDC growth charts EE.UU. <en línea> 2000
www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/charts.htm
- 407- Cole TJ, Bellizi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240.
- 408- Pacifico L, Anania C, Poggiogalle E, Osborn JF, Prossomariti G, Martino F, et al. Relationships of acylated and des-acyl ghrelin levels to bone mineralization in obese children and adolescents. *Bone*. 2009 Apr 21.
- 409- Rosická M, Krsek M, Matoulek M, Jarkovská Z, Marek J, Justová V, et al. Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels. *Physiol Res*. 2003;52(1):61-6.
- 410- Tomaszuk A, Simpson C, Williams G. Neuropeptide Y, the hypothalamus and the regulation of energy homeostasis. *Horm Res*. 1996;46(2):53-8.